

**VERSUCH, EINE AUSSAGE ÜBER DIE
LOKALISATION VON MARKERN
AUF CHROMOSOM NR. 6 ZU ERHALTEN
ANHAND EINER INVERSION AN C 6**

Herta Dehniert

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.Spiess

VERSUCH, EINE AUSSAGE ÜBER DIE LOKALISATION
VON MARKERN AUF CHROMOSOM NR. 6 ZU ERHALTEN
ANHAND EINER INVERSION AN C 6.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herta Dehnert

aus

Hof / Saale

Jahr

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz.Dr. E.Albert

Mitberichterstatter: Prof.Dr. H.Spiess

Dekan: Prof.Dr. W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.Juli 1979



GLIEDERUNG

A. Einleitung und Begründung der Arbeit

B. Hauptteil Teil I

1. Definitionen

a) Das Klinefelter-Syndrom

b) Die Inversion

2. Fallbeschreibung

a) Lebenslauf des Probanden

b) Anlaß zur Chromosomenanalyse

3. Anamnese

4. Erhebung des gegenwärtigen Befundes

a) Äußere Erscheinung

b) Systematische körperliche Untersuchung

c) Psyche

d) Laborwerte

e) Röntgen

f) EKG und Kreislaufanalyse

g) EEG-Befund

h) Zytogenetische Untersuchung

5. Diagnosen und Beurteilungen

a) Klinische Diagnose

b) Zytogenetische Diagnose

6. Inversionsbeschreibungen in der Literatur

7. Das Chromosom Nr. 6 und seine Marker

a) Das HLA-System

b) Faktor B und Komplement-Komponenten

c) Blutgruppen

d) Enzyme

C. Hauptteil Teil II

1. Methodik

a) HLA-Typisierung

b) Blutgruppentestung

c) Komplementuntersuchungen

d) Enzymnachweis

e) Chromosomenanalyse

GLIEDERUNG (Fortsetzung)

2. Familienuntersuchung

- a) Stammbaum der Familie M.
- b) Zytogenetische Befunde
- c) Enzymnachweis, Blutgruppentest und HLA-Typisierung
- d) Komplementbestimmung

3. Vergleichende Diskussion

- a) Chromosomenaberration an Autosom Nr. 6 in der Literatur
- b) Literaturangaben zur Frage der Korrelation zwischen Klinefelter-Konstellation und Anfallsleiden bzw. pathologischen EEG-Befunden
- c) Beziehung zwischen den klinischen Erscheinungen und dem zytogenetischen Befund des Harald M.

D. Schluß

- 1. Zusammenfassung
- 2. Danksagung
- 3. Literaturverzeichnis

EINLEITUNG UND BEGRÜNDUNG DER ARBEIT.

Bei einer Chromosomenanalyse des Patienten Harald M., die zur Abklärung eines Klinefelter-Syndroms von der Kinderpoliklinik der Universität München (Zytogenetisches Labor) routinemäßig durchgeführt wurde, fiel als interessanter Nebebefund eine Inversion an Chromosom Nr. 6 auf. Außerdem bestätigte sich der Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom (XXY).

Das Chromosom Nr. 6 verdient besondere genetische Beachtung, da auf ihm die wichtigsten Anteile des Immunsystems codiert sind. Außerdem sind diverse Enzyme bekannt, deren Geneorte dem Chromosom Nr. 6 in den letzten Jahren mit Sicherheit zugeordnet werden konnten. Es handelt sich hierbei um die Glyoxalase I, die Malatdehydrogenase-1 (NADP-abhängig), die Phosphoglucomutase-3, die Indophenoloxidase B und um Pepsinogen 5. Erst in den letzten Jahren ist es bei Chromosom Nr. 6 gelungen, gewisse Aussagen über die Lokalisation der Marker auf dem Chromosom zu treffen.

Eine Inversion an diesem Chromosom bietet nun eventuell die Möglichkeit, weitere Anhaltspunkte für die Lokalisation des einen oder anderen Markers zu gewinnen. Da zu erwägen ist, daß auch Verwandte des Probanden Harald M. Träger der C 6 Inversion sein können, wurden die Untersuchungen auch auf die Familienangehörigen ausgedehnt. Im Verlauf der Arbeit soll der Aspekt der sehr seltenen genetischen Kombination Klinefelter-Syndrom / Inversion C 6 auch näher erläutert werden.

1. Definitionen

Das Klinefelter-Syndrom

Phänotypisch männliche Wesen, die den Karyotyp 47,XXY zeigen, bezeichnet man als Klinefelter. Das Vorkommen in der Durchschnittsbevölkerung liegt bei einer Häufigkeit von 1 : 600 bis 1 : 1000. Diagnostisch läßt sich das überzählige X-Chromosom im Abstrich der Wangenschleimhaut als Barr'sches Körperchen nachweisen. (74)

Zur besseren Beurteilung der Wichtigkeit des Klinefelter-Syndroms ist ein Vergleich mit den Häufigkeiten anderer Chromosomenaberrationen aufschlußreich. Die Häufigkeit der numerischen Anomalien beträgt etwa 0,6%. Sie unterteilen sich folgendermaßen:

a) autosomale Aberrationen:

-Trisomie 21 (D)	=	0,03 %
-Trisomie 18 (E)	=	0,05 %
-Trisomie 13 (G)	=	0,17 %

b) gonosomale Aberrationen:

-Klinefelter-Syndrom (47,XXY)	=	0,14 %
-YY-Syndrom (47,YY)	=	0,10 %
-XX-Syndrom (47,XX)	=	0,07 %
-Turner-Syndrom (45,XO)	=	0,02 %
-restliche Anomalien	=	0,01 %

Obwohl sicherlich auch die Häufigkeit des Auftretens struktureller Aberrationen beträchtlich ist, kann man hier keine exakten Zahlen nennen, da man bisher kaum die Möglichkeit hatte, diese Anomalien zytogenetisch zu identifizieren. In den nächsten Jahren werden auf diesem Gebiet viele wertvolle Ergebnisse gewonnen werden, da man jetzt mit Hilfe moderner Bandentechniken in der Lage ist, auch kleine Defekte eindeutig zu diagnostizieren. (56)

Typisch für den Klinefelter-Mann ist ein Hypogonadismus, dessen Ausprägung beim Einzelnen stark variiert. Neben Formen mit der Ausbildung weitgehend normaler sekundärer Geschlechtsmerkmale, kommen auch mäßige Gynäkomastie sowie mangelhafte Achsel- und Schambehaarung vor. Immer ist eine Fibrose der abnorm kleinen Hoden und eine Infertilität nachweisbar. Die XXY-Männer weisen durchschnitt-

lich eine 6 cm größere Körperhöhe auf als ihre normalen Brüder. Dieses Phänomen beruht auf ihrer charakteristischen Langbeinigkeit.

Meist ist die Intelligenz der Klinefelter-Männer leicht vermindert. Unter Sonderschülern und leicht Schwachsinnigen findet man etwa 1% XXY-Individuen. Häufig fallen ihre mangelnde Vitalität und Spontanität auf. Oft leiden sie unter Kontaktschwierigkeiten und neigen deshalb zu reaktiven aggressiven Ausbrüchen. (44)

Die meisten XXY-Konstitutionen entstehen wahrscheinlich durch Befruchtung eines Ausnahmeeis XX mit einem Y-Sperma oder durch Befruchtung eines normalen Eis mit einem XY-Sperma (74). Die non-disjunction bei der Eireifung beträgt etwa 63%, in der Spermiogenese liegt sie bei circa 37%. Diese Zahlen wurden aus Fällen von Rot-Grün-Blindheit statistisch ermittelt. Ähnlich wie beim Mongolismus läßt sich eine Korrelation zwischen zunehmender Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms und dem ansteigend höheren Lebensalter der Mutter aufzeigen. (28)

Beim Menschen bewirkt ein zusätzliches X-Chromosom verschieden starke Ausprägungen physischer Deformierungen und geistiger Retardierung; alle XX-Karyotypen sind jedoch lebensfähig. Durch einen bisher kaum erforschten Dosierungskompensationsmechanismus, der den somatischen Effekt des überzähligen X-Chromosoms abzuschwächen, aber nicht vollkommen zu unterdrücken scheint, erfolgt eine Entwicklung, die sich der Norm annähert. Die Abweichungen gegenüber dem normalen Karyotyp XX oder XY bewegen sich im Einzelfall innerhalb einer gewissen Spannungsbreite. Diese scheint durch den oben erwähnten Inaktivierungsmechanismus für das überzählige X-Chromosom determiniert zu sein. Individuen ohne jedes X sind nicht bekannt, weil sie vermutlich nicht existenzfähig sind. (75)

Die Inversion

Unter einer Inversion versteht man einen intrachromosomalen Strukturumbau, bei dem der Teil eines Chromosoms zwischen 2 Bruchstücken um 180° gedreht wird und sich dann wieder an die Bruchstellen anlagert. Auf diese Weise wird das genetische Material des ganzen Segments in umgekehrter Reihenfolge angeordnet. Man unterscheidet die parazentrische Inversion, bei der die 2 Brüche auf derselben Seite des Zentromers liegen und die perizentrische Inversion, bei der auf beiden Seiten des Zentromers je ein Bruch stattfindet. Die parazentrische Inversion ist bei der üblichen Mitoseinspektion nicht erkennbar, denn äußerlich gleicht ein solches Chromosom mit gleicher Armlänge und Symmetrie einem unveränderten Chromosom. Dagegen wird die perizentrische Inversion (bei verschiedenen langen Entfernungen der Bruchstücke zum Zentromer) durch ungleiche Armlängen sichtbar. Neue Aspekte eröffnen sich durch die Fluoreszenz- und Giemsa-Techniken, die die Entdeckung von parazentrischen Inversionen mit nicht allzu kleinen Bruchstücken ermöglichen. (22)

Der Mitoseablauf wird von einer Inversion nicht beeinträchtigt. Das Meiose-Paarungsverhalten hängt entscheidend von der Inversionslänge ab. Bei einer langen Inversion, die eine Schleifenbildung ermöglicht, paaren sich die homologen Partner. Das Segment einer kurzen Inversion bleibt jedoch ungepaart, da eine Schleifenbildung unmöglich ist. (6.7)

Solange das genetische Material unverändert bleibt, haben Inversionen im allgemeinen keinen genetischen Effekt. Dennoch repräsentieren sie einen Faktor in der Karyotyp-Evolution.

Ihre Häufigkeit ist nur wenig untersucht. Ford berichtet, daß Court Brown (1967) das Vorkommen struktureller Chromosomenaberrationen bei phänotypisch normalen Erwachsenen auf 0,5% schätzte. In einer späteren Studie revidierte er die Zahl auf 0,3%. Unter einem Patientengut von 4.833 Personen fand sich eine autosomale Inversion, d.h. die Häufigkeit betrug circa 0,02%. Walker u.a. trafen auf 3 Inversionen bei 2.400 Kindern (das entspricht ungefähr einer Häufigkeit von 0,1%). Zwei dieser Inversionen spielten sich am Y-Chromosom ab und nur eine war eine autosomale Inversion. Bei dieser Untersuchung lag also die Häufigkeit bei

circa 0,04%.

Allerdings muß man bei diesen sehr niedrigen Häufigkeiten berücksichtigen, daß mit der bis dato verwendeten Methode der Mitoseinspektion keine parazentrischen und nur geeignete perizentrische Inversionen entdeckt werden konnten. Die tatsächliche Häufigkeit aller Arten von Inversionen muß merklich höher liegen; die moderne Bandentechnik wird sicherlich in den nächsten Jahren neue Erkenntnisse bringen. Einstweilen können die angegebenen Zahlen als Minimalfrequenzen gelten.

2. Fallbeschreibung

Lebenslauf des Probanden

Harald M. wurde am 13.9.1929 als zweiter Sohn der Familie M. geboren. Sein Vater war ein 26-jähriger Hüttenarbeiter. Die Mutter war bei seiner Geburt 23 Jahre alt.

8 Jahre lang besuchte Harald M. die Volksschule und mußte keine Klasse wiederholen. Danach begann er eine Bäckerlehre, die er wegen eines hartnäckigen Ekzems abbrechen mußte. Die nachfolgende Maurerlehre schloß er mit der Gesellenprüfung ab. Dann arbeitete er 6 Jahre lang als Maurer, mehrere Jahre als Stukkateur und 2 Jahre lang beim Straßenbau. Danach war er 11 Jahre in einer Weinkellerei als Lagerarbeiter beschäftigt. Dort wurde ihm 1969 gekündigt, weil er zuviel krank war. Anschließend verrichtete er 1 1/2 Jahre lang Reinigungsarbeiten in einer Autofirma. Ab 1970 schlief er öfter anfallsartig bei der Arbeit ein und mußte 1971 die Stelle aufgeben. Im gleichen Jahr beantragte er Rente. Im Jahre 1973 wurde er von der Krankenkasse ausgesteuert. Seit seiner Arbeitsunfähigkeit lebt er bei seinen Eltern.

Anlaß zur Chromosomenanalyse

Seit 1965 litt Harald M. unter einer progredienten Anfalls-erkrankung. Deswegen stellte er erstmals 1971 Antrag auf Berentung. Zur Erstellung eines umfassenden ärztlichen Gutachtens wurde er im November 1973 in der Knappschaftsklinik Sulzbach systematisch untersucht. Dort wurde wegen seiner allgemeinen Verlangsamung, den akromegalen Gesichtszügen und der beginnenden Osteoporose der gesamten Wirbelsäule der Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom geäußert. Zur Abklärung des Befundes wurde Blut des Patienten an das Zytogenetische Labor der Kinderpoliklinik der Universität München gesandt.

3. Anamnese

Als Kinderkrankheiten gibt der Patient Masern, Röteln, Mumps sowie eine einmalige Angina an. Alle diese Erkrankungen verliefen ohne Komplikationen. Als Bäckerlehrling litt er ständig an einem Ekzem.

An Unfällen gibt er einen Fahrradsturz 1953 an, bei dem er sich eine Commotio und eine Daumenfraktur (links) zuzog. 1954 fiel ihm ein Mörtelimer auf den Kopf und er erlitt abermals eine Commotio. 1962 wurde er beim Überqueren einer Straße ohnmächtig und ein Auto fuhr ihm über die Beine. Diesen Unfall überstand er ohne ernstliche Schäden.

Etwa seit 15 Jahren leidet er unter Magenbeschwerden. 1965 bekam er erstmals Herzbeschwerden mit Stichen in der Herzgegend, die ihn auch jetzt noch ebenso wie saures Aufstoßen plagen.

Ebenfalls 1965 manifestierte sich bei ihm ein Anfallsleiden. Zunächst traten die Anfälle nur selten auf, in letzter Zeit aber gehäuft 2 - 3/Monat. Sie laufen mit 10 - 15-minütiger Bewußtlosigkeit ab, in der er sich zusammenkrümmt und unruhige Greifbewegungen mit den Händen ausführt.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

4. Erhebung des gegenwärtigen Befundes

Äußere Erscheinung

Mit knapp 1,70 m Größe und 74 kg Gewicht ist der Patient deutlich übergewichtig. Er zeigt einen dysplastischen Habitus. Die eunuchoiden Fettverteilung deutet auf eine endokrine Insuffizienz hin. Bei relativ schmalen Schultern und weitem Becken verbreitert sich der Rumpf nach unten zu kegelförmig. Die Beine erscheinen überproportional lang.

Bei näherer Inspektion fällt ein Hypogonadismus mit kleinen, etwa erbsgroßen Hoden, Gynäkomastie und weiblichem Behaarungstyp auf. Ausgesprochen virile Behaarung läßt sich kaum erkennen. Die Muskulatur ist feminin, wenig ausgeprägt, das Fettgewebe dagegen vermehrt. Die Haut weist eine weiche, etwas teigige Konsistenz auf. Durch Kälteexposition bildet sich auf ihr ein Netzwerk livider bläulich-roter Streifen (= cutis marmorata).

Trotz schmaler Gesichtsform wirken die Züge etwas grob und unmodelliert. Eine akromegale Prägung läßt Nase und Mund allzu stark hervortreten. Zur Überbetonung der Mundpartie trägt eine eigentümliche Prognathie des Oberkiefers verbunden

mit einem hohen Gaumen wesentlich bei. Die wulstige Unterlippe verstärkt diesen Eindruck noch. Das Gebiß besitzt insgesamt nur eine mangelhafte Kautauglichkeit. Der Bartwuchs ist äußerst spärlich und besteht überwiegend in Oberlippenflaum. Nach Angaben des Patienten ist nur eine Rasur pro Monat nötig.

Systematische körperliche Untersuchung

Der Kopf ist frei beweglich, nicht klopfempfindlich. Die Nervenaustrittspunkte sind frei. Eine Konjunktivitis besteht nicht. Die Pupillen sind beidseits mittelweit und rund, sie reagieren prompt auf Licht und bei Akkommodation. Die Zähne sind sanierungsbedürftig, teils entfernt. Die Zunge ist feucht und nicht belegt. Die Tonsillen sind leicht vergrößert.

Am Hals bestehen keine Venenstauung und keine Lymphknotenschwellungen. Die Schilddrüsen scheinen bei der Palpation normal groß, aber etwas derb.

Die Elastizität des Thorax ist normal, er weist eine Faßform und eine deutliche Gynäkomastie auf. Die Brust ist unbehaart.

Die Lungengrenzen befinden sich hinten beiderseits in Höhe des 10. Brustwirbelkörpers und die Atemverschieblichkeit beträgt 2 Querfinger-Breite. Über den Lungenfeldern hört man Vesikuläratmen, als Nebengeräusche findet man inspiratorisches Giemen und expiratorisches Brummen. Man perkutiert sonoren bis hypersonoren Klopfeschall.

Die Herzfigur ist perkutorisch nicht verbreitert. Der Herzspitzenstoß ist im 5. ICR 2 Querfinger lateral der Medioclavicularlinie nicht hebend zu tasten. Die Herzaktionen sind unregelmäßig. Die Herztöne sind rein. Pathologische Geräusche hört man nicht. Der Blutdruck beträgt im Liegen 105/70 mm Hg, die Pulsfrequenz 60 pro Min. Nach 3 Min. Stehen mißt man einen RR 100/80 mm Hg, nach 15 Kniebeugen ebenfalls 100/80 mm Hg und eine Pulsfrequenz von 90 pro Min. Die Körperarterienpulse sind gut tastbar, die Gefäßwände elastisch.

Bei der Palpation des Abdomens findet man sehr fettreiche Bauchdecken. Die Leber und die Milz sind nicht tastbar vergrößert. Beide Nierenlager zeigen geringe Klopf-schmerzhaftigkeit. Im Epigastrium besteht Druckempfindlich-

keit. Pathologische Resistenzen lassen sich nicht nachweisen. Die Testes sind sehr klein, derb, etwa erbsgroß.

An der Wirbelsäule fallen eine Rundrückenbildung im oberen BWS-Bereich sowie eine verstärkte Lendenlordose auf. Die Wirbelkörper sind nicht klopfschmerzhaft.

Die Beweglichkeit der Extremitäten ist gut. Deformierungen sind nicht feststellbar. An beiden Beinen besteht eine Varicosis und eine leichte Ausprägung von genua valga. Die Füße zeigen pathologische Abweichungen im Sinne eines Senkfußes.

Bei der neurologischen Untersuchung findet man normale Stellung und Beweglichkeit der Augen. Ein Nystagmus besteht nicht. Der Augenhintergrund ist unauffällig. Die Überprüfung der Hirnnerven zeigt keine Auffälligkeiten. Die Armeigenreflexe sind schwach, aber seitengleich. Pathologische Fingerzeichen bestehen nicht. Die Bauchhautreflexe sind ebenfalls schwach, aber seitengleich. Die Kniesehnenreflexe sind positiv und seitengleich, ebenso die Achillessehnenreflexe. Die Plantarreflexe sind schwach auslösbar und seitengleich. Babinski-, Gordon-, Oppenheim- und Rossolimo-Reflexe sind negativ. Der Muskeltonus scheint an den Beinen geringfügig vermindert. Die Muskulatur ist insgesamt nur dürrig entwickelt, die Kraftentfaltung nur mäßig. Isolierte Muskelrückbildungen und Paresen bestehen jedoch nicht. Der Gang ist unbehindert. Bei der Koordinationsprüfung wurde der Finger-Nasenversuch etwas ungeschickt ausgeführt, Diadochokinese und der Kniehackenversuch waren unauffällig, der Romberg-Versuch negativ. Die Sensibilität wird als nicht gestört angegeben. Die Sprache ist normal artikuliert.

Psyche

Harald M. macht einen ausgeglichenen, gutmütig-freundlichen Eindruck. Er erscheint pünktlich zum Untersuchungstermin und ist sauber und ordentlich gekleidet. Er verhält sich ruhig und geordnet bei ausreichendem Kontakt. Im Laufe des Gesprächs fällt ein deutlicher Mangel an Spontanität und Schwung auf. Es tritt eine intellektuelle Minderbegabung hervor, weniger beim Allgemeinwissen, als vielmehr beim abstrakten Denken. Die geistige Wendigkeit ist gleichfalls eingeschränkt. Dieser Eindruck entsteht während des Tests durch Antworten des Probanden auf alltägliche Fragen (Einwohnerzahl des Heimatortes, Haupt-

stadt und Staatsform der BRD und ähnliches), einfache Rechenaufgaben (Subtraktion und Division 2-stelliger Zahlen, Multiplikation 1-stelliger Zahlen) und Sprichwörterklärungen (z.B.: Hunger ist der beste Koch). Eine exakte Bestimmung des IQ mit Hilfe eines objektiven Intelligenztests unterblieb.

Laborwerte

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist mit 19 mm nach 60 Min. und 43 mm nach 120 Min. deutlich erhöht. Im Blutbild findet man 4,4 Mill. Erythrozyten und 5.100 Leukozyten, davon in relativ-%: 1 Eosinophilen, 5 Stabkernige, 50 Segmentkernige, 45 Lymphozyten und 1 Monozyt, 210.000 Thrombozyten. Das Hämoglobin beträgt 13,3 g% (leicht erniedrigt) und das HbE 30,5 pg.

Die Elektrophorese ergibt 68 rel.-% Albumine, 4 rel.-% Alpha-1-Globuline, 13 rel.-% Alpha-2-Globuline, 13 rel.-% Beta-Globuline, 12 rel.-% Gamma-Globuline und ein Gesamteiweiß von 6,7 g% (normale Werte).

Der Nüchternblutzucker beträgt 80 mg%, 1 Std. nach dem Frühstück 203 mg%, 1 Std. nach dem Mittagessen 110 mg% und 3 Std. nach dem Mittagessen 37 mg%. Diese Werte sind pathologisch.

Der Urin reagiert sauer und enthält kein Eiweiß und keinen Zucker. Im Sediment findet man einige Leukozyten, Plattenepithelien, Oxalate und zusätzlich Schleimfäden.

Die Thymoltrübung ist mit 1,3 NE geringfügig erhöht, die Thymolflockung ist negativ. Der Kreatininwert mit 0,56 mg%, der Rest-N mit 34 mg% und die Harnsäure mit 3,38 mg% liegen im Normbereich.

Das Serumkalium mit 4,3 mval/l, das Serumcalcium mit 5,05 mval/l und das Serumnatrium mit 146,7 mval/l sind unauffällig.

Rheumafaktor und CRP sind negativ.

Die Blutfette sind mit 210 mg% Cholesterin, 750 mg% Gesamtfetten und 504 mg% Beta-Lipoproteiden normal.

Die Bestimmung des freien Thyroxins ETR = 0,87 µg% zeigt eine leichte Verminderung.

Röntgen

Die Sellaspezialaufnahme zeigt keinen pathologischen Befund.

Die Übersichtsaufnahme des Thorax zeigt einen fast symmetrischen Brustkorb und kräftig gewölbte Zwerchfelle. Die Lungenfelder weisen keine Infiltrationen auf. Das rechte

Spitzeninfraclavicularfeld ist im Vergleich zur Gegenseite vermehrt strahlendurchlässig. Die Gefäßzeichnung ist rarifiziert. Die Hili sind unauffällig. Das Herz ist muskelkräftig. Das Gefäßband ist leicht gestaut.

Die Aufnahmen der BWS in 2 Ebenen zeigen in Aufsicht eine geringe Rechts-Links-Skoliose und im Profil eine verstärkte Kyphose der BWS. Im Bereich der mittleren BWS (B6 bis B8) sind die Wirbelkörper nach vorne ein wenig abgeplattet. Diskrete spondylotische Anbauten beobachtet man im Bereich der mittleren und unteren BWS nach vorne zu.

Die LWS weist im Seitenbild eine verstärkte Lendenlordose auf und zeigt in Aufsicht eine flache Linksskoliose. Das sacrum arcuatum ist sehr ausgeprägt und der Ferguson'sche Lumbosacralwinkel ist mit 63% deutlich vergrößert.

Bei der BWS und LWS sind die Zwischenwirbelräume nicht verschmälert. Alle dargestellten Wirbelkörper sind etwas entkalkt.

EKG und Kreislaufanalyse

Im Elektrokardiogramm sieht man einen Sinusgrundrhythmus mit einer Frequenz von 70/Min., der zeitweise in einen konstanten Bigeminus mit unitopen supraventrikulären Extrasystolen übergeht. In der Standardableitung sind P I und P II flach positiv, P III biphasisch; R I ist größer als R II und R II ist größer als R III, wobei der QRS-Komplex in III N-förmig aufgesplittert ist. ST I bis III ist nicht unter die isoelektrische Linie gesenkt, T I und T II sind ausreichend positiv, T III ist abgeflacht.

In den Wilson-Ableitungen (Brustwandableitungen V1 bis V6) beobachtet man einen RS-Umschlag zwischen V2 und V3. Es bestehen keine R-Überhöhungen, die ST-Strecken sind nicht unter die isoelektrische Linie gesenkt und die T-Zacken von V2 bis V6 sind ausreichend hoch.

In den Ableitungen nach Goldberger und nach Nehb in Ruhe ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte.

Das Ergebnis der Kreislaufanalyse mit der Farbstoffverdünnungsmethode ergibt mit 76,8 ml Schlagvolumen und 4,92 l Herzminutenvolumen bei einer Frequenz von 64/Min. normale Werte. Das Gesamtblutvolumen ist mit 3,35 l erniedrigt. Der Herzleistungsquotient = Blutvolumen : Herzminutenvolumen ist mit 0,7 normal.

EEG-Befund

Bei der uni-bipolaren Ableitung nach dem modifizierten Walter'schen Schema findet man einen spannungsreichen, stark spindelig modulierten 8,5-9/sec-alpha-Grundrhythmus mit Amplituden von maximal 130 uV. Über fast allen Punkten beobachtet man Einschiebungen bi- und polyphasischer 4,5-7/sec-theta-Wellen, besonders fronto-temporo-basal beidseits. Außerdem sieht man gering diffus vermehrte beta-Einstreuungen, meist in Form superponierter kleiner 14-25/sec-Abläufe. Der on- und off-Effekt ist positiv.

Unter Hyperventilation zeigen sich wiederholt Einschiebungen dysrhythmischer Wellenzüge unter Bildung paroxysmal-dysrhythmischer Gruppen aus etwas überhöhten alpha- und theta-Wellen mit aufgesetzten schnelleren Abläufen. Hauptsächlich liegen diese Einschiebungen präzentral und temporal. Man beobachtet auch einzelne steilwellen- oder spitzenähnliche Potentialschwankungen. Gegen Ende der Hyperventilation bildet sich eine geringe Linksbetonung der Unregelmäßigkeiten heraus.

Zytogenetische Untersuchung

Die Chromosomenanalyse nach der G-Bandentechnik ergibt eine Strukturaberration an Autosom 6. Das Karyogramm ist 47,XXY.

5. Diagnosen und Beurteilungen

Klinische Diagnose

Der Patient weist ein recht komplexes Krankheitsbild auf. Anhand der umfassenden, vorliegenden Untersuchungen diagnostiziert man mehrere Erkrankungen.

Harald M. leidet an chronischer Bronchitis mit beginnendem Emphysem der rechten Lungen Seite im Bereich des Spitzen-infraclavicularfeldes. Es besteht kein Anhalt für infiltrative Lungenprozesse.

Die Aktionen des muskelkräftigen Herzens sind unregelmäßig. Der Sinusgrundrhythmus mit einer Pulsfrequenz von 70/Min. wird zeitweilig durch einen konstanten Bigeminus mit unitopen supraventrikulären Extrasystolen unterbrochen. Die Erregungsausbreitung und -rückbildung im EKG ist regelrecht. Es liegt ein Linkstyp vor.

Es besteht eine hypotone Kreislaufregulationsstörung mit Neigung zu Schwindelanfällen.

Seit ungefähr 15 Jahren sind bei dem Patienten rezipitierende Magenulcera bekannt, die zur Zeit jedoch keine Beschwerden bereiten.

An der BWS beobachtet man eine flache Rechts-Links-Skoliose und eine mäßiggradige Rundrückenbildung. Es besteht eine geringe Spondylose. Die LWS weist eine Fehlstellung mit ungünstigen statischen Verhältnissen im lumbosacralen Übergangsbereich auf. Es findet sich keine Diskopathie. Alle Wirbelkörper des BWS - und LWS-Bereichs zeigen eine leichte Osteoporose.

Das Endokrinum läßt mehrere pathologische Auffälligkeiten erkennen. Es liegt ein latenter Diabetes mellitus vor. Ferner beobachtet man eine eunuchoiden endokrinen Insuffizienz mit Hypogonadismus.

Die neurologischen Untersuchungen ergeben keine peripher- und zentralnervösen Störungen. Das EEG dagegen zeigt eindeutig pathologische Veränderungen. Im Hinblick auf die niedrige Frequenz der Grundaktivität und die deutlich vermehrte Theta-Einstreuung findet man bereits unter Ruheatmung ein allgemeinverändertes pathologisches EEG. Unter Hyperventilation tritt ein dysrhythmisches EEG mit paroxysmaler Verstärkung und Linksakzentuierung der Unregelmäßigkeiten auf. Das EEG läßt auf ein hirnorganisches, epileptisches Anfallsleiden schließen, das durch die Anamnese bestätigt wird.

Man beobachtet bei Harald M. eine psychomotorische und wesensmäßige Verlangsamung. Es lassen sich gedankliche Umständlichkeit, Mangel an Spontanität und eine gewisse intellektuelle Minderbegabung feststellen.

Zytogenetische Diagnose

Das Karyogramm 47,XXY zeigt die Konstellation des Klinefelter-Syndroms und bestätigt somit die ursprüngliche Verdachtsdiagnose. Zusätzlich findet man eine Inversion: inv.6 (q3,p2) am Chromosom 6. Dieses außergewöhnliche Untersuchungsergebnis war Anlaß, dem Fall des Harald M. größere Bedeutung beizumessen und sich näher damit zu befassen.

Auf dem folgenden Foto erkennt man rechts oben das invertierte Chromosom Nr. 6. Das 2. Chromosom Nr. 6 rechts unten ist augenscheinlich normal.



KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Genetische Beratungsstelle (Tel. 0 89 / 51 60 - 36 84) · Zytogenetisches Labor (Tel. 0 89 / 51 60 - 37 20)
 Pettenkoferstraße 8 a, 8000 München 2 Schillerstraße 42/1 (Tel. 0 89 / 59 96 - 4 96)

Herrn
 Harald Müller

München, den 31.1.77

Ergebnis der zytogenetischen Untersuchung von:

MÜLLER, Harald

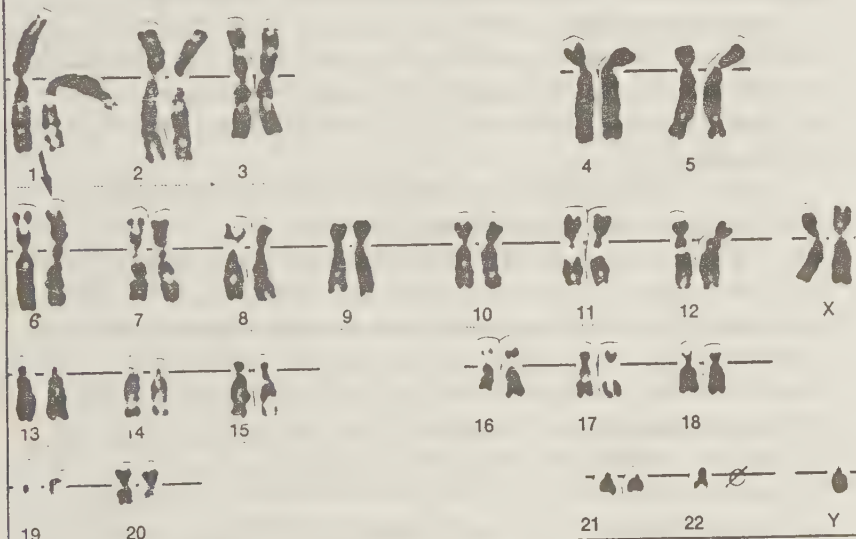
geb. 13.9.29

Verdacht auf Klinefelter-Syndrom

Indikation:

Befund aus der Blut- Kultur vom Kultur-Nr. G/539/76 Neg.-Nr. 37

analysierte Mitosen								Karyogramme
Chromosomenzahl:	< 45	45	46	47	> 47	92	insgesamt	
G-Banden				5+15			5+15	3



Zytogenetische Diagnose: G-Banden: 47,XXI,inv.6(q3;p2)
 Klinefelter-Syndrom und zusätzliche Inversion am Chromosom 6

Mit freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. J. D. Murken)

(Dr. S. Stengel-Rutkowski)

6. Inversionsbeschreibungen in der Literatur

Cohen u.a. (18) publizierten einen Fall, dessen Befunde gewisse Parallelen zu dem von Harald M. aufweisen.

Bei einem 16-jährigen Mädchen entdeckten sie 2 strukturelle Chromosomenanomalien. Sie diagnostizierten mit der G-Banden-technik eine Inversion am Chromosom Nr. 2: inv. 2 (p15,q21) und ein dizentrisches Iso-Xchromosom (Xqi dic). Ferner fanden sie eine Mosaikverteilung mit 10% 45,X und 90% 46,XX qi dic inv.2 in den aus Haut gewonnenen Fibroblasten-Kulturen. Die körperliche Betrachtung zeigte ein Mädchen, kurz gewachsen von 1,37m Größe und 38 kg Gewicht. Bei näherer Inspektion fielen die kaum vorhandene Brustentwicklung, weit auseinanderliegende Mamillen, spärliche Achsel- und Schambehaarung sowie infantile äußere Genitale auf. Vervollständigt wurde das Turner-Syndrom-ähnliche Bild noch durch das vermehrte Auftreten von Naevi im Gesichtsbereich und ausgeprägten cubita valga beider Arme. Eine Menstruation stellte sich bei dem Mädchen nicht ein. Geistig ließ sich keine Retardierung erkennen; sie war im Gegenteil eine gute Schülerin.

Eine anschließende Untersuchung von Eltern und Geschwistern offenbarte, daß der Vater und 2 Brüder der Probandin heterozygot für die perizentrische Inversion an C 2 waren. Phänotypisch boten die 3 ein unauffälliges, normales Erscheinungsbild.

Für das Turner-Syndrom der Probandin ist wahrscheinlich der XX qi dic Befund verantwortlich. Die diesbezügliche Rolle der Inversion an Chromosom Nr. 2 ist schwer zu beurteilen. Hooft u.a. (32) beschreiben eine Patientin mit Gonadendystrophie, die den Karyotyp 45,XO besitzt und außerdem eine Inversion an C 2 hat. Dennoch scheint ein Zusammenhang zwischen dieser zweiten Anomalität und dem klinischen Bild unwahrscheinlich. Man ist eher geneigt, das gemeinsame Auftreten von Turner-Syndrom und der Inversion an C 2 für einen Zufall zu halten. Hinsichtlich der Konstellation der Geschlechtschromosomen (XO/XX qi dic) bei der von Cohen (18) examinierten Patientin ließe sich ihre geschlechtliche Unterentwicklung annähernd darauf zurückführen. Zusätzlich spricht die Fruchtbarkeit und normale Erscheinung ihres Vaters und der 2 Brüder mit derselben Inversion gegen eine klinisch sichtbare Auswirkung.

Sowohl bei Harald M. (XXY/inv.6) als auch bei der Pro-

bandin von Cohen (18) (XO,XX/inv.2) findet sich die Kombination einer Gonosomen-Anomalität mit einer autosomalen Inversion. Leider gelingt es in beiden Fällen nicht, die klinische Bedeutung der Inversion befriedigend zu interpretieren.

Über einen ungewöhnlichen Befund, bei dem ebenfalls eine perizentrische Inversion eines Autosoms gemeinsam mit anderen Chromosomenaberrationen auftrat, referieren Soukup u.a. (73).

Bei einem geistig zurückgebliebenen Mädchen ergab eine Untersuchung mit der G-Bandentechnik eine Translokation t (Dq,Dq), die als t (13q, 14q) identifiziert werden konnte. Zusätzlich fehlte am Chromosom Nr. 10 der größte Teil des kurzen Arms. Man deutete diesen Befund als Translokation des Bruchstücks von C 10 an das terminale Ende von C 4: t (4q+, 10p-). Ein Bruchstückverlust war nicht zu erkennen, konnte aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Außerdem beobachtete man im oberen Teil des langen Arms von Chromosom Nr.4 eine perizentrische Inversion, die sich nicht näher bestimmen ließ. Alle anderen Chromosomen einschließlich der beiden X-Chromosomen erschienen normal.

Die Mutter der Probandin bot dieselbe Translokation t (13q, 14q). In 98% der Lymphozyten-Zellkulturen besaß sie den Karyotyp 45,XX,t (Dq,Dq). Die sonstigen Chromosomen waren unauffällig. Es handelt sich bei der Translokation t (13q, 14q) also um eine familär vererbte Mutation.

Translokationen dieser Art stellen keine Seltenheit dar. Die beiden anderen strukturellen Aberrationen C 4, C 10 t (4q+, 10p-) inv. C 4 und ihre Kombination müssen extrem rar sein. Von perizentrischen Inversionen an C 4 wurde zweimal berichtet. Wilson u.a. (78) entdeckten eine solche Inversion mit eventuell identischen Bruchstücken (zu Soukup's Fall). Ein anderer Fall wurde 1964 von Morishima u.a. (54) veröffentlicht.

Bei Soukup's (73) Probandin fand sich neben unspezifischen geringen körperlichen Abweichungen und einer etwas verlangsamten körperlichen Entwicklung eine augenfällige geistige Retardierung, die sich vor allem in Sprachunfähigkeit manifestierte. Trotz Spezialtraining beherrschte das Mädchen nur etwa ein Dutzend Wörter. Es konnte sich selbst versorgen und einfache häusliche Pflichten erfüllen. Da so-

wohl die Inversion als auch die Translokationen balanciert zu sein scheinen und die familiäre Translokation $t(Dq,Dq)$ bei der Mutter keinerlei phänotypische Auffälligkeiten bewirkt, gibt es keine stichhaltige Erklärung für die geistige Retardierung des Mädchens. Auch in diesem Fall bleibt die klinische Relevanz der Inversion leider ungeklärt.

Dagegen läßt sich eine eindeutige Zuordnung von autosomaler Inversion und klinischem Erscheinungsbild in einem von Boue u.a. (12) dargelegten Fall treffen. Er berichtet von einem Ehepaar, das ein mißgebildetes Mädchen bekam, das bald verstarb. Eine zweite Schwangerschaft wurde wegen schwerster Mißbildungen des Feten abgebrochen. Mit der G-Bandentechnik wurde bei beiden Kindern eine perizentrische Inversion an C 3 inv.3 (p25, q21) ermittelt. Die Mutter bot einen normalen Karyotyp, beim Vater jedoch fand sich ebenfalls die Inversion. Sein Karyotyp war 46,XY,inv.3 (p25, q21). Er verfügte über Gameten mit normalem Chromosom Nr. 3 und solche mit dem invertierten Chromosom Nr. 3. Theoretisch müßten 50% der Kinder gesund sein. Aufgrund dieser Überlegungen wurde eine künstliche Besamung durchgeführt und ein normaler Junge wurde geboren. Die Großmutter (Mutter des Vaters) war auch Trägerin der Inversion und wies vermutlich normale und invertierte Chromosomen Nr. 3 auf. Der Vater hatte 2 Brüder, von denen der eine ebenso beide Gametenarten besaß, also auch Inversionsträger war, und der andere wurde nicht analysiert. Klinisch boten sie alle keine Auffälligkeiten.

Aus diesem Befund ist klar ersichtlich, daß hier die perizentrische Inversion an C 3 die Ursache für schwere Mißbildungen darstellt.

Weitere Informationen über perizentrische Inversionen an C 3 liegen von Soudek u.a. (72) vor. Sie examinierten 5 Familien, bei denen geistig retardierte Familienmitglieder durch eine Inversion an Chromosom Nr. 3 auffielen. Sie verwendeten die QMS-Bandentechnik.

Unter den 5 Familien befanden sich 13 Träger der Inversion. Davon waren 8 retardiert oder litten an Verhaltensproblemen, 5 Personen waren geistig normal oder zumindest nicht behandlungsbedürftig. 6 der Träger waren Männer, 7 Frauen. Die Aufteilung der Inversion an C 3 war in den 3 Familien folgendermaßen:

Inversion:		normal:		nicht untersucht:
1	:	3	:	0
5	:	3	:	0
1	:	2	:	2

In 2 Familien hatte die Inversion väterlichen, in einer mütterlichen Ursprung.

In allen Fällen handelte es sich offensichtlich um dieselbe Inversion. Sie ist mediozentrisch gelegen und hat wahrscheinlich die Formel 46,XX inv.3 (p13, q 12). Sie scheint nicht allzu häufig vorzukommen. Unter 122 Probanden (84 Gefangene und 38 Kontrollpersonen), die von Soudek (72) analysiert wurden, fand sich keine Aberration an C 3. Dennoch gibt es noch andere Veröffentlichungen zu diesem Thema. Dr.Lin (46) stellte identische Inversionen bei 3 von 585 Neugeborenen in Ontario (Nordamerika) fest. Dr.Nielsen (57) und Dr. Allerdice (4) ermittelten weitere Inversionen an demselben Chromosom.

Bemerkenswerterweise unterscheidet sich die Chromosomeninversion bei geistig retardierten und bei normalen Trägern nicht. Aus dieser Tatsache ließe sich auf ein erhöhtes Risiko der Inversionsträger schließen, geistig geschädigt zu sein. Es wäre aber auch denkbar, daß es sich bei dieser Aberration um einen Chromosomenpolymorphismus ohne irgendeinen nachteiligen Effekt handelt, der unter Europiden ("Kaukasiern") weit verbreitet ist.

Über eine Verbindung zwischen einer perizentrischen Inversion an Chromosom Nr. 9 und phänotypisch auftretenden Mängeln berichten Boue u.a. (13). Sie befaßten sich mit 10 Familien, in denen die erwähnte Inversion auftrat. In 7 Familien waren die Männer die Träger, in den 3 übrigen Fällen waren die Frauen betroffen. Perioden von 1 - 2 Jahrzehnten Sterilität waren bei den Männern festzustellen. Betrachtet man die Nachkommenschaft für Männer und Frauen getrennt, ergibt sich folgende Relation:

Auf 1 Mann entfallen 1,43 Kinder und 1,14 Aborte und
auf 1 Frau entfallen 3,0 Kinder und 1,0 Abort.

Ein Vergleich mit den Untersuchungsdaten von De la Chapelle u.a. (15) bezüglich der Fruchtbarkeit, zeigt ähnliche Ergebnisse:

10 Männer hatten eine Nachkommenschaft von 25 Kindern, während
12 Frauen 72 Kinder bekamen.

(d.h. 1 Mann $\rightarrow$ 2,5 Kinder und 1 Frau $\rightarrow$ 6 Kinder). In einer Familie mit 4 spontanen Aborten war der Mann der Inversionsträger.

Bei allen Probanden ist die Inversion identisch. Es handelt sich entweder um die inv.9 (p13, q21) oder um die inv.9 (p11, q13). Die Analyse erfolgte nach der G-Banden-technik. Auch bei sorgfältiger technischer Ausführung läßt sich nicht entscheiden, welche der beiden Möglichkeiten zutrifft. Ähnliche Befunde mit denselben Bruchstellen wurden wiederholt beschrieben. De la Chapelle (15) und Boue (13) schätzen die Häufigkeit dieser Inversion auf circa 1 %. Man muß jedoch bedenken, daß diese Zahl anhand von Untersuchungen genetisch verdächtiger Patienten erhoben wurde und nicht bei der Durchschnittsbevölkerung. So ist durchaus eine Verfälschung gegenüber der tatsächlichen Häufigkeit zu erwägen.

Da auffälligerweise alle entdeckten Fälle dieselben Bruchstellen aufweisen, könnte man eine besondere Verletzbarkeit gerade dieser Punkte des Chromosoms Nr. 9 annehmen. Identische Inversionen werden auch am Chromosom Nr. 2 von Leonard u.a. (45) 1975 und an Chromosom Nr. 8 von Jacobs u.a. (33) 1974 geschildert.

Versucht man die teilweise Unfruchtbarkeit durch die Inversion an C 9 zu erklären, könnte man mehrere Hypothesen anführen. Die Spermatogenese scheint quantitativ vermindert zu sein. Diese Vermutung wird durch das Spermatogramm eines Probanden erhärtet, in dem Oligospermie nachgewiesen wurde. Möglicherweise steigt das Risiko der meiotischen non-disjunction von anderen Chromosomenpaaren in Gegenwart des invertierten C 9. Als zusätzlicher Mechanismus ließe sich eine Störung der RNS-Synthese während der Meiose vorstellen, die durch metabolische Fehlsteuerungen in der frühen Embryogenese zu Mißbildungen führt.

Letztlich bleiben diese Gedanken aber noch Spekulationen. Sicher ist nur, daß die Inversion an Chromosom Nr.9 Konsequenzen für die erste Reifeteilung haben muß.

Zieht man ein kurzes Resümee aus den aufgeführten Berichten bezüglich der Rolle perizentrischer autosomaler Inversionen für den Phänotyp, muß man einsehen, daß das "Phänomen" Inversion noch weitgehend unerforscht ist. Es kann klinisch stumm bleiben, es kann aber auch zu schwer-

sten Mißbildungen und Aborten führen. Alle Überlegungen, die den Wirkungsmechanismus der Inversionen betreffen, sind vorwiegend spekulativ. Von den Faktoren, denen die klinische Ausprägung unterliegt, hat man bisher nur eine vage Ahnung und man darf auf zukünftige Erkenntnisse gespannt sein.

7. Das Chromosom Nr. 6 und seine Marker

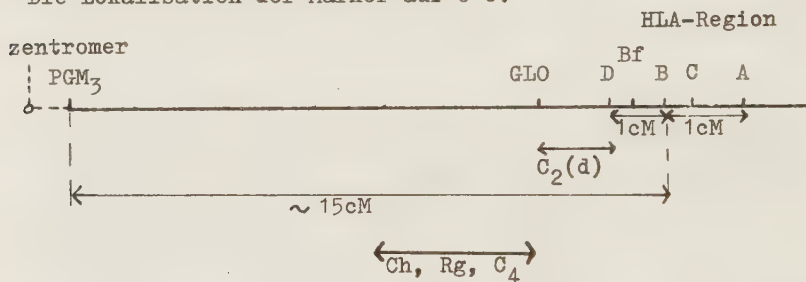
Nach der Human Gene Map 1976 (10) wurden folgende Genorte als Marker von C 6 identifiziert:

- HLA-Region mit
 - .Ir (= immun response)
 - .Ia (= immun region associated)
- Faktor B (= Proaktivator von Komplement 3)
- Komplementkomponenten
 - .C₂
 - .C₄
- Chido-Blutgruppe
- Rodgers-Blutgruppe
- MNS_s-Blutgruppe (Ihre Zuordnung wird noch diskutiert. Die Autoren der Human Gene Map 1976 (10) vermuten sie auf C 2. Anhand ihrer Untersuchungen glaubten Bissbort u.a. (11) 1975 an eine Bindung zwischen PGM₃ und MNS_s. Danach ließe sich eine Lokalisation von MNS_s auf C 6 vermuten.)
- (- P-Blutgruppe; Lokalisation äußerst fragwürdig)
- Glyoxalase I (3 GLO I)
- Malatdehydrogenase-1 (NADP-abhängig)
- Phosphoglucomutase-3 (= PGM₃)
- Indophenoloxidase B (= IPO-B)
- Pepsinogen 5

Innerhalb weniger Jahre gewann man in letzter Zeit Kenntnisse über die Lokalisation mancher Marker auf C 6. Bereits 1972 war es Lamm u.a. (40) gelungen, die Lage von PGM₃ auf derselben Seite der HLA-Region wie HLA-B zu bestimmen. Durch Ott's u.a. (61) Studien eines ovariellen Teratoms im Jahre 1975 wurde die Verknüpfung von PGM₃ und dem Zentromer von Chromosom Nr. 6 offenbart. Im gleichen Jahr legten Friend u.a. (24) Untersuchungsdaten vor, nach denen sich der C 2 (d) Genort zwischen HLA-D und PGM₃ befindet.

Von Raum u.a. (66) stammende Daten deuten auf eine enge Kopplung der Genloci von Bf und C 2 (d). Hinsichtlich ihrer Testungen C 2 defizienter Patienten vermuten sie die Lokalisation der Gene für Bf und C 2 (d) außerhalb des HLA-Komplexes. Pretorius u.a. (63) lokalisierten 1976 GLO zwischen HLA-B und PGM_3 . Nach einer Publikation von Albert und Götze (2) 1977 ist die Position von GLO aufgrund ihrer Rekombinationsfrequenz mit dem HLA-System, zwischen PGM_3 und HLA-D zu erwarten. Albert und Götze (2) ermittelten für Männer eine Rekombinationsfrequenz von 4% und für Frauen von 6%. Ihre Aussage wird durch ähnliche Angaben von Kömpf u.a. (38) sowie von Weitkamp u.a. (77) aus dem Jahr 1976 untermauert.

Die Lokalisation der Marker auf C 6:



Das HLA - System

Beim HLA-System handelt es sich um das komplizierteste genetische System, das nach heutigem Wissensstand beim Menschen existiert. Man bezeichnet es auch als MHC (= major histocompatibility complex). Es codiert Antigene und Rezeptoren der Immunantwort sowie bestimmte Immunmediatoren. Die Genloci A, B, C, D und Ir- und Ia-Antigene, die die HLA-Region umfaßt, sind innerhalb weniger Centimorgans gemeinsam auf C 6 lokalisiert. Alle HLA-Antigene werden einfach kodominant vererbt. Theoretisch gibt es ungefähr 20 Millionen verschiedene Phänotypen in der Bevölkerung.

Lamm u.a. (41) untersuchten 1974 eine Familie, bei der 7 Mitglieder von einer perizentrischen Inversion an C 6 betroffen waren. Anhand der gewonnenen Ergebnisse konnten sie die Lokalisation der HLA-Region auf Chromosom Nr. 6 als praktisch gesichert betrachten.

Die von A, B und C Loci kontrollierten Antigene findet

man im Blut an peripheren Lymphozyten. Der HLA-D-Genort ist für die Stimulation von MLC (mixed lymphocyte culture) im Test verantwortlich.

Aufgrund zahlreicher Hinweise darf man die Existenz der Ir-Gene zwischen dem B- und D- Genort oder in deren engster Nachbarschaft annehmen. Höchstwahrscheinlich prägen die Ir-Gene die spezifischen Aufgaben der T-Lymphozyten. Man stellt sich die Genprodukte als Zelloberflächenrezeptoren vor, die mit einem Teilstück der fraglichen Antigene reagieren können. Nahe bei den Ir-Genen vermutet man die Ia-Antigene.

Bei einer Reihe von Krankheiten besteht eine deutliche Korrelation zu bestimmten HLA-Typen, z.B. bei M.Bechterew: HLA-B 27, Diabetes mellitus: HLA-B 8, Bw 15 und Coeliakie: HLA-B 8. Nach den jetzigen Erkenntnissen deutet eine derartige Korrelation auf eine infektiöse oder autoimmunologische Ätiologie hin.

Eine enge Verknüpfung besteht zwischen dem HLA-System und den Genen für die Komplement-Komponenten und für den Genort von Proaktivator C 3 (= Bf). Ebenfalls in engster Nachbarschaft nimmt man den Genlocus für die Chido-Blutgruppe an. (Svejgaard 76)

Faktor B und Komplement-Komponenten

Mit Faktor B und den Kontrollsystemen für das Komplement 2 und 4 befinden sich 3 Elemente dieses Systems auf Chromosom Nr. 6. Das Komplementsystem ist Bestandteil des Serums mit einem kaskadenartigen Aktivierungsmechanismus. Es beteiligt sich bei folgenden zellulären Interaktionen:

- Immunadhärenz
- Anaphylatoxinbildung
- Phagozytose
- Chemotaxis
- Konglutination
- Zytolyse

Olaisen u.a. (59) wiesen 1975 anhand einer Typisierung von 172 nicht verwandten Norwegern die Kopplung zwischen Faktor B und der HLA-Region nach. Sie bestätigten damit Allen's (3) Resultat, der bereits 1974 die Kopplung zwischen HLA und Bf feststellte.

Alper u.a. (5) differenzierten 1972 drei häufige

Allelprodukte Bf F, BfS, Bf FS und zwei seltene Formen Bf ^F₁ und Bf ^S₁. Aus Rekombinationsfamilienuntersuchungen schlossen Albert u.a. 1975 (1) auf eine enge Nachbarschaft des Bf Locus zu HLA-B. Hinsichtlich der Lage von Faktor B im Immunantwortgebiet warf Albert (1) die Frage nach einer Beeinflussung der Transplantatabstoßung durch diesen Faktor auf.

Einen Hinweis für die Beziehung von Komplement-Komponenten zu immungenetischem Geschehen erbringt auch die Korrelation von Komplement 2 - oder Komplement 4 -Mangel mit der Erkrankung an Lupus erythematodes (Osterland u.a. 60), den man zu den Autoimmunkrankheiten erblicher Disposition zählt.

1974 fielen Fu u.a. (25) bei der Untersuchung einer Familie mit systemischem Lupus erythematodes die enge Verbindung von C 2 mit der HLA-Region auf. Im Zuge weiterer Nachforschungen stießen sie auf bestimmte HLA-Typen (10, W 18), die signifikant gehäuft bei C 2 - defizienten Individuen vorkamen.

1976 erarbeiteten Gla ss u.a. (27) in ihren Studien für C 2 d (= defiziente) Individuen eine vollkommene Assoziation zu Bf S. Weiterhin stellten sie, ebenso wie Fu eine Verknüpfung von C 2 d mit einigen HLA-Typen fest. Nach ihren Untersuchungen beträgt die Korrelation mit B 18 91%, mit A 10 oder Aw 25 79%. In einer früheren Veröffentlichung zeigten die Autoren das gehäufte gemeinsame Vorkommen von C 2 Mangel und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auf. Anhand statistischer Auswertungen hoben sie die signifikant gehäufte Kombination von C 2 d mit s.l.e. und juveniler rheumatischer Arthritis hervor. Eine gleichfalls positive Verknüpfung fanden sie zwischen C 2 d und einer signifikant verminderten Bf-Konzentration der betroffenen Patienten. Verwandte der Probanden mit normalem C 2 wiesen dagegen alle einen unauffälligen Bf-Spiegel auf.

Meo u.a. (50) entdeckten Ende 1976 mit der IEF-Methode einen Polymorphismus des Proteins C 2. Man unterscheidet zwei Muster, die durch 2 allele Gene C 2¹ und C 2² kontrolliert werden. In der Schweizer Bevölkerung beträgt ihre Häufigkeit schätzungsweise 0,96 für C 2¹ und 0,04 für C 2². Aus den Genen C 2¹ und C 2² können theoretisch 3 verschiedene Phänotypen entstehen: C 2 : 1, C 2 : 1-2, C 2 : 2.

(Diese 3. Form wurde in natura bisher nicht angetroffen.)
Ferner existiert eine Mutante C⁰, die vermutlich ebenfalls ein Allel des C 2 Genorts darstellt und die für den oft beschriebenen C 2 Mangel verantwortlich ist. Anhand von Tests einer "HLA : A x C crossing-over" - Familie konnten Meo u.a. (50) eindeutig die Trennung zwischen C 2 und HLA-A Locus demonstrieren und konnten weiterhin die Lokalisation von C 2 nahe dem B- und C-Genort festlegen.

Etwa gleichzeitig erkannte auch Alper (6) diesen genetischen Polymorphismus und bestätigte mit seinen Ergebnissen den Inhalt von Meo's (50) Publikation.

Ähnliche Befunde über C 4 publizierten Rittner u.a. (68) 1975. Durch Komplement-Titrationsreaktionen mit den Seren ihrer L.e.-Patienten demonstrierten sie deren kompletten C 4 Mangel.

Da sowohl Faktor B als auch C 2 und C 4 dicht bei der HLA-Region liegen, drängt sich die Überlegung auf, ob diese Komplementfaktoren eventuell zur Immunerkennung und nicht zur Immunantwort einheit des Histokompatibilitäts-Komplexes gehören.

Blutgruppen

Von Harris u.a. (31) wurde 1967 erstmals das Chido-Antigen der Erythrozyten beschrieben. Zu dieser Zeit gestaltete sich die Unterscheidung zwischen Chido-positiven (Ch+) und Chido-negativen (Ch-) Personen sehr schwierig, da die sogenannten "schwach reagierenden" Ch+ - Träger von Ch- - Typen nur ungenügend differenziert werden konnten.

Diese Komplikation wurde 1972 durch die Entwicklung eines Testverfahrens von Middleton und Crookston (51), bei dem alle Ch+ - Seren Ch- - Antikörper hemmen und alle Ch- - Proben keine Hemmung eingehen, überwunden. In einer späteren Untersuchung (1974) ermittelten Middleton u.a. (52) bei der Bevölkerung von Toronto für Ch- eine Häufigkeit von circa 1,7%. Ferner konnten sie die positive Korrelation zwischen HLA und dem Antigen Chido (= Ch^a) demonstrieren. Für Ch- - Individuen ergab sich gehäuft die Kombination mit HLA 12 und W 5. Die Autoren verweisen darauf, daß aufgrund des relativ kleinen Probandenkreises einerseits und der ungeheuren Vielzahl der HLA-Antigene andererseits ihre Ergebnisse noch der Bestätigung durch weitere ausgedehnte Testreihen bedürfen.

Nach Race und Sanger (65) ist noch ungeklärt, ob das Ch^a in vivo gefährliche Antikörper-Reaktionen auslösen kann oder ob es bei Transplantationen und ähnlichem unberücksichtigt bleiben darf.

Als Erste berichteten 1976 Longster und Giles (47) von der Entdeckung eines Antigens Rodgers (= Rg^a) das sich im Serum und an Erythrozyten befindet. Giles u.a. (26) testeten im gleichen Jahr 19 Familien mit 97 Kindern. Sie stellten eine enge Kopplung von Rg^a und HLA fest, zwischen denen sie keine Rekombination sahen. Rg^- war stark assoziiert mit HLA-B 8 und sie vermuteten eine weitere Assoziation mit Bw 40. Diese deutliche Assoziation mit dem Phänotyp HLA-A 1/ B 8 schilderten auch James u.a. (34), ebenfalls 1976. Nachdem keine Rg^- / Ch^- Haplotypen bekannt sind, folgerten Giles u.a. (26), daß Rg^- und Ch^- negativ korreliert sein müssen. Nach den Beobachtungen der Autoren folgt der Erbgang des Rg^a den Mendel'schen Gesetzen.

Landsteiner und Levine entdeckten mit Hilfe eines spezifischen Tests, einem Agglutinationstest mit sensibilisiertem Kaninchenserum, 1927 das P-Blutfaktorensystem (42). An - oder Abwesenheit des Antigens P (P^a) am Blutkörperchen bestimmt die Blutgruppe P+ oder P-. P^a wird durch drei allele Gene P_1 , P_2 und P_3 kontrolliert. Man kann 3 Phänotypen P+, P- und anti P_1 differenzieren, die durch die Allele P_1 , P_2 und P_3 codiert werden. P_1 wird gegenüber P_2 und P_2 gegenüber P_3 dominant vererbt.

In demselben Agglutinationstest, wie oben erwähnt, stießen Landsteiner und Levine (42) 1927 auf das MN-Blutfaktorensystem. In späteren Arbeiten (43) erforschten sie, daß die 2 Allele M und N, die Präsenz des jeweiligen Antigens am Erythrozyten determinieren. Folglich gibt es 3 Genotypen MM, MN und NN, denen die 3 Phänotypen M, MN und N entsprechen. Sanger und Race (69) bewiesen die fest Kopplung zwischen diesem System und der Blutgruppe S/s. Man unterscheidet heute die 4 Gengruppierungen: MS, Ms, NS und Ns.

Enzyme

Wie bereits erwähnt, liegen auf C 6 mehrere Marker für Enzyme. Deren Funktionen und Vorkommen im menschlichen Körper wird im Folgenden näher erläutert.

Die Glyoxalase I, die auch Lactoyl-Glutathion-Lyase heißt, katalysiert die irreversible Reaktion von Glutathion + Methyl-Glyoxal $\rightarrow$ S-Lactoyl-Glutathion. Glyoxalase I und II gemeinsam führen in der sogenannten "Glyoxalase-Reaktion" Methyl-Glyoxal in DL-Lactat über (mit Glutathion als Cofaktor). Diese beiden Reaktionen sind Schritte aus dem Aminoacetonzyklus, der einen Abbaupfad für Glycin und Threonin darstellt und für den Stoffwechsel der roten Blutzellen bedeutsam ist.

Kömpf u.a. (37) entdeckten 1975 den genetisch gesteuerten Polymorphismus von GLO I, der durch 2 Allele eines autosomalen Locus GLO¹ und GLO² determiniert wird. Die drei daraus resultierenden Phänotypen werden als GLO 1, GLO 2-1, GLO 2 bezeichnet. Der GLO I Polymorphismus läßt sich in Erythrozyten und Fibroblasten nachweisen. Aus dem Zymogramm nehmen Kömpf u.a. (37) eine Dimerstruktur von GLO I an. 1976 zeigten Bender und Grezschik anhand von Mensch-Maus-Hybridzellbefunden die Korrelation von GLO I mit C 6. Im selben Jahr konnten Meera Khan u.a. (36) klären, daß GLO I zwischen der HLA-Region und PGM₃ auf Chromosom Nr. 6 des Menschen lokalisiert ist. Nach ihren Überlegungen greift GLO I in die Regulation der Erythropoese ein und spielt eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren.

Weit verbreitet in Körpern von Säugetieren ist die NADP decarboxylierende Malatdehydrogenase (= malic enzyme; ME-1; ME-S (soluble)). Sie wird in allen Geweben, außer in Erythrozyten und im Serum, gefunden. In Leukozyten ist sie nur schwach vorhanden. ME-S hat eine tetramere Struktur. (Povey u.a. 62)

Von Cohen und Omenn (19) wurden 1972 im menschlichen Gehirn 2 Formen der ME-S mit verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit bei der Elektrophorese festgestellt. ME-S läßt sich in kultivierten Fibroblasten nachweisen. 1973 konnten Creagan u.a. (20) im Mensch-Maus-Hybridversuch die Zugehörigkeit des Strukturgens von ME-S zu C 6 beim Menschen demonstrieren.

Die Malatdehydrogenase katalysiert im Zitronensäurezyklus

den Reaktionsschritt von Malat zu Oxalacetat. Der Zitronensäurezyklus hat eine Schlüsselstellung im intermediären Stoffwechsel. In ihn münden einerseits die Abbauprodukte des Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels und er stellt auf der anderen Seite nötige Bausteine zum Aufbau vieler körpereigener Stoffe zur Verfügung. Darüber hinaus liefert er Energie für die Atmungskettenphosphorylierung.

Ein außerordentlich wichtiges Enzym ist die Indophenoloxidase B, die man auch Superoxidase Dismutase-2 (= SOD-2) nennt. Jongsma u.a. (35) konnten 1973 durch Zellhybridisierung zwischen Mensch und chinesischem Hamster IPO-B dem Chromosom Nr. 6 zuordnen. Ebenfalls 1973 kamen Creagan u.a. (20) mit Mensch-Maus-Zellhybriden zu denselben Ergebnissen.

Die tetramere SOD-2 und die dimere SOD-1, die auf C 21 lokalisiert ist und während der Elektrophorese schneller wandert, bilden wahrscheinlich zusammen die hexamere SOD. Sie heißt auch Cytochromoxidase und ist mit dem "Warburg'schen Atmungsferment" identisch. Sie ist Bestandteil der Atmungskette, die für die Zellatmung verantwortlich ist und sie ist an der inneren Zellmembran der Mitochondrien fixiert. Als eigentliche End-Oxidase in der Atmungskette katalysiert sie die Reaktion: $O_2^- + O_2^- + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$.

Das Enzym Phosphoglucomutase greift in den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel ein. Beim Glykogenabbau in Muskel und Leber führt es Glucose-1-Phosphat in Glucose-6-Phosphat über. Mit dem letztgenannten Produkt ist der Anschluß an den Glykolyseweg gewonnen.

Läßt man PGM bei der Elektrophorese zur Anode wandern, erhält man 3 Banden. Die langsamste Fraktion ist PGM_1 ; PGM_2 hat eine mittlere Wanderungsgeschwindigkeit und PGM_3 wandert am schnellsten. 80-95% der gesamten Enzym-Aktivität beruht auf PGM_1 . Nur ein geringfügiger Anteil entfällt auf PGM_3 . Im Muskel und in Erythrozyten ist es überhaupt nicht nachweisbar. In vitro läßt sich PGM_3 in Fibroblasten demonstrieren. Ungefähr 50% der Enzymwirkung in roten Blutkörperchen wird durch PGM_2 erbracht, das auch im wesentlichen für die Restaktivität in den anderen Geweben verantwortlich ist. (H.Harris 30)

Der Genort von PGM_1 liegt auf dem kurzen Arm des Chromosom Nr. 1 und PGM_2 ist auf C 4 lokalisiert. Lamm u.a. (39)

konnten 1970 eine enge Verknüpfung zwischen HLA und PGM_3 beweisen und so PGM_3 als Marker von C 6 identifizieren. Anhand von Familienuntersuchungen bestätigten Mayr u.a. (49) 1975 Lamms Ergebnis und ermittelten für PGM_3 eine geschätzte Rekombinationsfrequenz bei Männern von $0,15 = 15\%$.

Pepsinogen 5 gehört zur Gruppe I der Pepsinogene, in der man Pg 1 - Pg 5 zusammenfaßt. Pepsinogen wird in den Hauptzellen des Magenfundus produziert. Es ist die Vorstufe von Pepsin, dem wichtigsten Verdauungsferment des Magensaftes, das relativ unspezifisch Proteinverbindungen abbaut.

Manchen Individuen fehlt Pg 5. Samloff und Townes (79) treffen eine Einteilung in Typ A (= Pg 1 mit 5) und in Typ B (= Pg 1 bis 4; ohne 5). Bei den Kaukasiern (= Europiden) fanden sie unabhängig vom Geschlecht ungefähr 86% Typ A. Der Typ ist genetisch determiniert. Samloff und Townes (79) vermuten, daß Pg 5 durch ein autosomales Paar alleler Gene, Pg^a und Pg^b , kontrolliert wird, wobei Pg^a dominant ist. Der Genotyp eines Pg 5 - Trägers kann also homozygot $\text{Pg}^a \text{Pg}^a$ oder heterozygot $\text{Pg}^a \text{Pg}^b$ sein.

1. Methodik

HLA-Typisierung

Die HLA-Typisierung erfolgte mit Hilfe des modifizierten Mikro-Lymphotoxizitätstests. Er basiert auf der Verwendung von Lymphozyten, die als Antigenträger fungieren. Man stellt aus wenigen ml peripheren Bluts der Patienten durch Zentrifugieren mit Ficoll-Isopaque eine möglichst reine Lymphozyten-Suspension her. Je ein Mikroliter dieser Suspension wird dann mit je einem Mikroliter Antiserum (laboreigene Antiseren der Kinderpoliklinik der Universität München) versetzt und 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur inkubiert. Zum Schutz gegen Verdunsten läßt man die Reaktion unter einem Paraffinölfilm ablaufen. Nach halbstündiger Inkubation fügt man pro einem Mikroliter Lymphozyten-Suspension 5 Mikroliter frisches unverdünntes Kaninchenserum als Komplement hinzu. Es besteht also erheblicher Komplementüberschuß. Darauf muß eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur inkubiert werden. Anschließend färbt man mit Trypanblau und inspiziert die Zellen unter dem Phasenkontrastmikroskop. Ist eine Ag-AK-Reaktion am Lymphozyten abgelaufen, entsteht ein Membrandefekt und die Zelle färbt sich an.

Die bei dieser Methode verwendeten Lymphozyten müssen lebende Zellen sein, da bei toten Zellen die differenzierende Färbung ihren Aussagewert verliert. Darin besteht die Hauptproblematik dieser Testungsart.

Blutgruppentestung

Sowohl die ABO - als auch die MNSs - Blutgruppen der Probanden wurden im Agglutinationstest mit spezifischen Antiseren bestimmt. Die sehr komplexe Testung von Ch^a und Rg^a konnte nicht vorgenommen werden.

Komplementuntersuchungen

Die einzelnen Komponenten des Serums werden mit Hilfe spezifisch präzipitierender AK bestimmt. Die quantitative Messung von Komplement erfolgt nach der Methode von Mayer (48), bei der in einem standardisierten System, diejenige Komplementmenge (CH 50) ermittelt wird, die die Hälfte der anwesenden Erythrozyten lysieren kann. (Methode nach Siegenthaler 71)

Enzymnachweis

Für sämtliche untersuchte Enzyme (mit Ausnahme von Pg 5-urinary) wurde folgende Präparation aus dem Blut angewandt:

Das Patientenblut und Neoplasma (Firma Braun, Melsungen) werden im Verhältnis 2 : 1 sorgfältig gemischt und bei 37°C 15 Minuten lang inkubiert. Darauf vermennt man den abpipetierten Überstand mit Salz und zentrifugiert mit 400 Umdrehungen pro Min. 10 Minuten lang. Das Zellklümpchen wird in hämolytischen Puffer gelegt und bei 37°C 10 Minuten lang bebrütet. Dann zentrifugiert man 10 Minuten mit 400 Umdrehungen. Der Überstand hiervon wird verworfen. Um eine möglichst trockene Probe zu erhalten, wird die Wand des Reagenzglases mit Zellstoff trocken getupft. Die Proben werden anschließend für mindestens 12 Stunden bei - 20°C eingefroren. Zur Abkürzung des Tests wird beim Auftauen ein Tropfen destilliertes Wasser hinzugefügt. Danach wird in einem Vortex-Mixer gemischt und 2 Sekunden lang in einem Bandelin-Bad-ähnlichem Schallgerät beschallt. Zur Gewinnung eines klaren Lysats wird abschließend 2 Minuten lang mit 1.600 Umdrehungen zentrifugiert.

Auch die Anordnung der Elektrophorese ist für alle Enzyme (außer Pg 5) gleich. Es wird eine 17-stündige horizontale Stärkegelelektrophorese mit einer 12%-igen Stärkekonzentration und einem 0,5 cm dickem Gel durchgeführt. Die Spannung beträgt 6 Volt pro cm Gel und es fließt ein Strom von 2 mA/cm Stärke. Zur gleichmäßigen Kühlung des Gels läuft die Elektrophorese im Kühlraum (+4°C) und das Gel ist mit einem nassen Tuch bedeckt.

Für die PGM- bzw. SOD-Färbung werden 5 ml PGM-Farbe bzw. SOD-Farbe mit 4% Agar bei 42-45°C gemischt. Dann wird eine Stunde lang im Wasserbad bebrütet.

Zur GLO-Färbung benötigt man eine Lösung aus 60 mg L-Glutathion, 12,5 mg MTT und 0,65 ml einer 30%-igen Methylglyoxallösung, die man mit 12,5 ml 0,2 M Natriumphosphatpuffer mischt. Das Gel wird zum Färben 90 Minuten lang inkubiert. Dann wird es an das Tageslicht gebracht; auf diese Weise kann man die Färbung mit 2,6 DCIP einsparen.

Zum Färben vom ME-1 verwendet man 0,1 M Tris/HCl (pH 7,0) und 0,1 M Mg Cl₂. Das Gemisch wird auf pH 7,0 abge-

puffert und man fügt 7 mg NADP, 7 mg MTT sowie 0,7 mg PMS hinzu. Nach einer Stunde Inkubation bei 37°C wird die Färbung sichtbar.

Etwas anders gestaltet sich der Nachweis für Pg 5-urinary. Die Elektrophorese der Urinproben läuft 3 1/2 Stunden mit 11 V/cm in 1,5%-igem Agar, der in 0,05 M Barbital-Puffer (pH 8,3) eingebracht wird. Die Muster beginnen von der Kathode aus über die Platte zu wandern. Um die proteolytische Aktivität des Enzyms zu demonstrieren, wird die Platte 10 Min. lang in Ochsenblut (pH 1,4) eingetaucht. Danach wird sie bei 37°C eine Stunde lang in einer Vibrationskammer inkubiert. Anschließend wird sie in eine Lösung aus 5%-iger Essigsäure und 50%-igem Äthanol zur Fixation von unverdaulichem Protein gelegt, dann getrocknet und mit Amido-Schwarz gefärbt. (79)

Chromosomenanalyse

Zur Chromosomenpräparation braucht man 0,2 ml steriles Blut. Dieses Blut wird zu 5 ml Nährmedium, bestehend aus einer isotonen Salzlösung mit essentiellen Aminosäuren, Kälberserum, Heparin und Phytohämagglutinin gegeben. Durch das pflanzliche Glycoprotein Phytohämagglutinin werden die vorhandenen ruhenden Lymphozyten des peripheren Bluts zur Teilung stimuliert. Die Kultur wird 65 Stunden lang bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe des Spindelgifts Colchizin, einem Extrakt aus Herbstzeitlosen, das die Mitoseteilung in der Metaphase unterbricht, inkubiert man circa 3 Stunden bei 37°C. Dann zentrifugiert man, bringt die Lymphozytenkerne durch Zugabe von destilliertem Wasser zum Quellen und fixiert sie nach abermaligem Zentrifugieren in einem Eisessig/Methanol (1:3)-Gemisch. Nach erneuter Zentrifugation werden die Zellen auf einen Objektträger aufgebracht. Dort platzen sie und die Metaphasenchromosomen werden flach nebeneinander ausgebreitet. Zur Herstellung eines Karyogramms werden diese Chromosomen fotografiert, ausgeschnitten und nach Paaren und Gruppen geordnet. (74)

Die genaue zytogenetische Diagnose wird nach einer speziellen Anfärbung mit Giemsa, durch die die sogenannten G-Banden sichtbar werden, erstellt. Auf der Pariser Konferen-

1971 wurde eine exakte Nomenklatur für die Bandenmuster der einzelnen Chromosomen festgelegt. Den kurzen Arm eines Chromosoms bezeichnet man mit p, den langen mit q. So kann man die Lage der Defekte näher lokalisieren. Die G-Banden-Technik beruht, wie oben erwähnt, auf einer modifizierten Giemsa-Anfärbung des Präparats. Nach der von Schwarzacher und Wolf (70) beschriebenen Methode verfährt man wie folgt:

1. Man bringt das Präparat in die Farblösung ein und beläßt es 10 Min. dort.
2. Man spült unter fließendem Leitungswasser ab.
3. Dann differenziert man kurz durch Einbringen in 70%-igen Äthylalkohol (1-2 Min.).
4. Es folgt eine 1-minütige Behandlung mit 96%-igem Äthylalkohol.
5. Diesen Vorgang wiederholt man, ebenfalls 1-minütig, zweimal mit 100%-igem Äthylalkohol.
6. Abschließend wird das Präparat über Xylol in De Pe X oder direkt in Euparal eingedeckt.

Eine besonders starke Färbung der Chromosomen erzielt man, indem man nach Punkt 2 das Präparat lufttrocknen läßt. Dann wird sofort kurz in 100%-igen Äthylalkohol eingetaucht und wie unter Punkt 6 beschrieben abgedeckt.

2. Familienuntersuchung

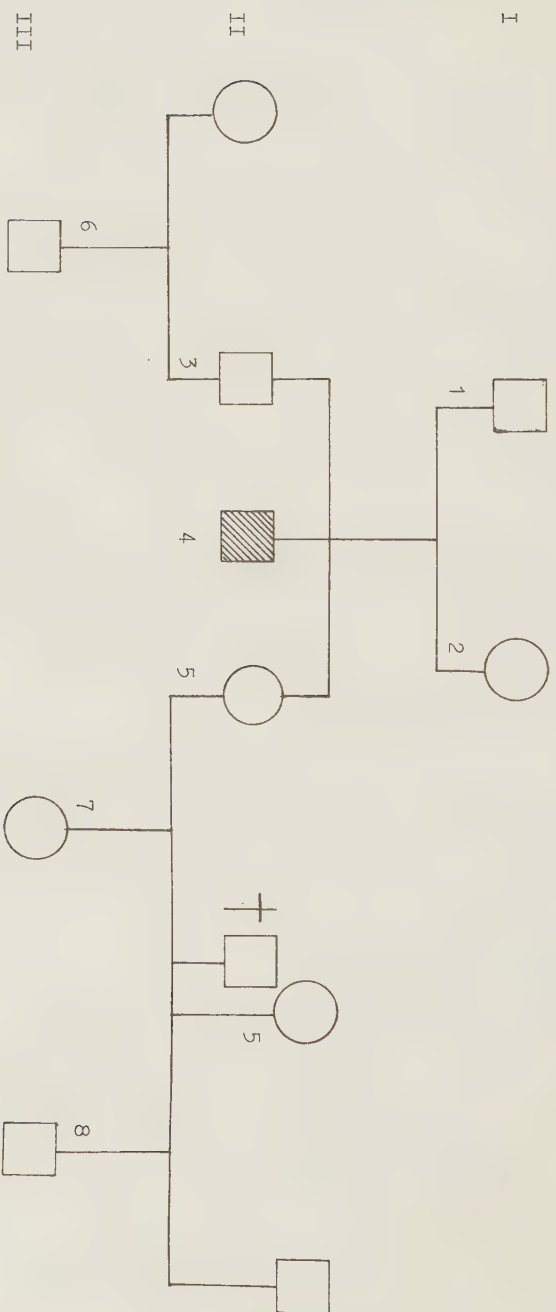
6 Verwandte von Harald M. stellten sich zur Testung zur Verfügung. Es waren im einzelnen der Vater, die 2 Geschwister und deren 3 Kinder (siehe Stammbaum). Die Mutter war leider, trotz Zuspruchs seitens des Hausarztes und der Familienmitglieder, nicht bereit, sich einer Blutentnahme zu unterziehen.

Stammbaum der Familie M.

Namensverzeichnis der nachfolgenden Abbildung des Familienstammbaums:

- | | | |
|----|-------------------------------|-------------------|
| I | 1 = Jakob M. (Vater) | III 6 = Dieter M. |
| | 2 = M. (Mutter) | 7 = Susanne G. |
| II | 3 = Horst M. | 8 = Kai Uwe K. |
| | 4 = <u>Harald M</u> (Proband) | |
| | 5 = Anita K.geb.M. | |

Genetischer Stammbaum



Abbildung

Zytogenetische Befunde

Alle getesteten Angehörigen des Probanden boten bei der Chromosomenanalyse mit der G-Banden-Technik ein unauffälliges Bild. Da der Karyotyp der Mutter nicht diagnostiziert werden konnte, bleibt ungewiß, ob Harald M.'s Inversion als Spontanmutation aufzufassen ist, oder ob die Inversion von mütterlicher Seite vererbt wurde. Der normale Karyotyp der Geschwister ließe eher auf eine spontane Aberration schließen.

Enzymnachweis, Blutgruppentest und HLA-Typisierung

Aus genetischer Sicht waren nur die Enzyme PGM_3 und GLO, die Blutgruppe MN (deren Zuordnung zu Chromosom Nr. 6 letztlich nicht erwiesen ist) und der HLA-Typ relevant. Das Enzym ME-1 hatte bei allen Probanden den Genotyp 1-1, SOD-2 und Pg 5 waren nicht nachweisbar und daher zur Diskussion des Erbgangs unbrauchbar.

Die diversen Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

Person	HLA	GLO	PGM_3	MN-Blutgruppe
M. Jakob (Vater)	$\frac{2-17}{29-12}$	2-2	1-1	MN
M. (Mutter)	$\frac{2-W21}{(2)-W37}$	(1-2)		
M. Horst	$\frac{2-17}{(2)-W37}$	1-2	1-1	MN
M. Harald	$\frac{2-17}{(2)-W37}$	1-2	1-1	MM
K. Anita	$\frac{2-17}{2-W21}$	2-2	2-1	MN
G. Susanne	$\frac{2-W21}{3-7}$	2-2	1-1	MN
K. Kai-Uwe	$\frac{2-17}{(2)-5}$	2-2	1-1	NN
M. Dieter	$\frac{2-17}{10-W16}$	2-2	1-1	MN

Nimmt man für die Eltern folgende Genotypen an:

1. Vater: $\frac{2-17-2-1-M}{29-12-2-1-N}$ (HLA - GLO - PGM_3 - MN)

Mutter: $\frac{2-21-2-2-M}{(2)-37-1-1-N}$

und betrachtet die Nachkommen, trifft man öfters auf Rekombinationen. Bei Horst $\frac{2-17-2-1-N}{(2)-37-1-1-N}$ hätte

dann eine Rekombination väterlicherseits, bei Harald
 $\frac{2-17-2-1-M}{(2)-37-1-1-M}$ mütterlicherseits stattgefunden.

Bei Anita

a) $\frac{2-17-2-1-M}{2-21-2-2-N}$ hätte ebenso wie bei Harald ein
 mütterliches crossing-over oder

b) $\frac{2-17-2-1-N}{2-21-2-2-M}$ ein väterliches crossing-over
 wie bei Horst ablaufen müssen.

2. Eine andere Möglichkeit wäre Vater: $\frac{2-17-2-1-M}{29-12-2-1-N}$

und Mutter: $\frac{2-21-2-2-N}{(2)-37-1-1-M}$,

dann bestände bei Horst $\frac{2-17-2-1-N}{(2)-37-1-1-M}$ sowohl eine
 Rekombination des väterlichen als auch des mütterlichen
 Chromosoms, bei Harald dagegen $\frac{2-17-2-1-M}{(2)-37-1-1-M}$ keine
 Veränderung, ebensowenig bei Anita

a) $\frac{2-17-2-1-M}{2-21-2-2-N}$.

b) $\frac{2-17-2-1-N}{2-21-2-2-M}$ wären 2 Rekombinationen wie bei
 Horst vorhanden.

3. Als weitere Kombination wäre denkbar

Vater: $\frac{2-17-2-1-N}{29-12-2-1-M}$

Mutter: $\frac{2-21-2-2-M}{(2)-37-1-1-N}$.

Für Horst's Typ $\frac{2-17-2-1-N}{(2)-37-1-1-N}$ würde keine Rekombi-
 nation, für Harald's Typ $\frac{2-17-2-1-M}{(2)-37-1-1-M}$ ein crossing-
 over des mütterlichen und ein crossing-over des väterli-
 chen Chromosoms nötig sein, ebenso wie für Anitas Typ

a) $\frac{2-17-2-1-M}{2-21-2-2-N}$

b) $\frac{2-17-2-1-N}{2-21-2-2-M}$ wäre keinerlei Veränderung der
 elterlichen Chromosomen erforderlich.

4. Als letzte Variante wäre vorstellbar

Vater: $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{29 - 12 - 2 - 1 - M}$

Mutter: $\frac{2 - 21 - 2 - 2 - N}{(2) - 37 - 1 - 1 - M}$

Bei dieser Konstellation hätte bei Horst $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{(2) - 37 - 1 - 1 - N}$

eine Rekombination mütterlicherseits und bei Harald

$\frac{2 - 17 - 2 - 1 - M}{(2) - 37 - 1 - 1 - M}$ väterlicherseits stattgefunden, auch

bei Anita

a) $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - M}{2 - 21 - 2 - 2 - N}$

b) $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{2 - 21 - 2 - 2 - M}$ hätte wie bei Horst eine Rekombination von seiten der Mutter vorgelegen.

Für die "F2-Generation" bestehen folgende Rekombinationsmöglichkeiten:

Für Dieter, den Sohn von Horst, liegt bezüglich des

Vaters: $\frac{2 - 17 - 1 - 1 - N}{(2) - 37 - 2 - 1 - N}$

a) $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{10 - 16 - 2 - 1 - M}$ kein crossing-over oder

b) $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - M}{10 - 16 - 2 - 1 - N}$ ein crossing-over vor.

Bei den Kindern von Anita muß man 2 mögliche Genotypen

der Mutter unterscheiden:

1. $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - M}{2 - 21 - 2 - 2 - N}$:

Setzt man 1. voraus, so hätte bei Kai-Uwe $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{(2) - 5 - 2 - 1 - N}$

und bei Susanne

a) $\frac{2 - 21 - 2 - 1 - M}{3 - 7 - 2 - 1 - N}$ je eine Rekombination des mütterlichen Chromosoms stattgefunden. Bei Susanne wäre der Bruch zwischen GLO- und PGM₃- Genort lokalisiert gewesen.

b) $\frac{2 - 21 - 2 - 1 - N}{3 - 7 - 2 - 1 - M}$ müßten 2 Brüche des Chromosoms beiderseits von PGM₃ vorgelegen haben.

2. $\frac{2 - 17 - 2 - 1 - N}{2 - 21 - 2 - 2 - M}$:

Unter Zugrundelegung von 2. (für Mutter Anita) gälte bei

Kai-Uwe $\frac{2-17-2-1-N}{(2)-5-2-1-N}$, daß das mütterliche Chromosom unverändert weitergegeben wurde. Bei Susanne hätte entweder für Typ

- a) $\frac{2-21-2-1-M}{3-7-2-1-N}$ ein mütterliches Doppel-crossing-over beiderseits von PGM_3 stattgefunden, oder
 b) $\frac{2-21-2-1-N}{3-7-2-1-M}$ ein einfaches crossing-over zwischen GLO und PGM_3 .

Bei der vorausgegangenen Diskussion wurde die Lokalisation der MN-Blutgruppe auf C 6 angenommen. Betrachtet man diejenige Möglichkeit (Eltern 3. und Tochter Anita 3b), bei der die wenigsten Rekombinationen von informativen Familienmitgliedern stattgefunden haben, also für den Vater den Genotyp $\frac{2-17-...-N}{29-12-...-M}$, für die Mutter $\frac{2-21-...-M}{(2)-37-...-N}$ und für die Tochter Anita $\frac{2-17-...-N}{2-21-...-M}$, erhält man eine gemeinsame Segregation von 2/7 (d.h. 2 Rekombinationen bei 7 meiotischen Teilungen) bezüglich der MN-Blutgruppe. Das ist ein Wert, der keine Aussage hinsichtlich der Zugehörigkeit der Blutgruppe zu C 6 erlaubt.

Der Genotyp der Mutter muß aus den Typisierungsergebnissen der Kinder erschlossen werden. Setzt man Homozygotie voraus, so wäre neben den sicher vorhandenen W 37 HLA-A 2 zu erwarten. Aufgrund der erstellten Familienanalyse läßt sich für HLA-A 2 eine Wahrscheinlichkeit von 79% berechnen. Obwohl das Vorliegen eines bisher serologisch nicht faßbaren HLA-Antigens hier relativ unwahrscheinlich (berechnete Wahrscheinlichkeit ist 21%) ist, kann diese Möglichkeit nicht vollkommen negiert werden.

Komplementbestimmung

Die Untersuchung der Komplement-Komponenten C_2 und C_4 zeigten normale Funktion und Werte.

3. Vergleichende Diskussion

Chromosomenaberration an Autosom Nr. 6 in der Literatur

Van de Berghe u.a. (9) beschreiben ein Ringchromosom Nr. 6, das sie bei einem Jungen beobachteten. Die Eltern des Probanden boten ein normales Erscheinungsbild und waren nicht blutsverwandt. Als das Kind geboren wurde, war die Mutter 26 und der Vater 27 Jahre alt. 3 Jahre vor seiner Geburt war die Mutter wiederholt Röntgenstrahlen im Lumbosakralbereich ausgesetzt und sie mußte sich einer Röntgenkontrastuntersuchung der Nieren unterziehen. Im 7. Schwangerschaftsmonat erkrankte sie an Grippe, genas aber bald wieder völlig. Bei der Geburt wog das Kind 2.900 g; es war zyanotisch und unterentwickelt. Die Ernährung des Kleinkinds gestaltete sich problematisch.

Der Autor schreibt über die Entwicklung des Kindes: " ... es manifestierten sich Probleme mit Nervosität und später mit Krämpfen; die psychomotorische Entwicklung war retardiert: das Kind lernte mit 6 Monaten sitzen und mit 19 Monaten laufen..."

Bei einer Inspektion des 20 Monate alten Kindes bemerkte man, neben deutlichem Untergewicht (8.200g), diverse Anomalien am Kopf. Der Schädelumfang betrug 41,2 cm; altersgemäß wäre 46,2 cm. Der Säugling wies also eine Mikrocephalie auf. Der Schädel wirkte asymmetrisch. Die Nasenwurzel fiel durch übermäßige Breite und der Gaumen durch seine spitzbogige Form auf. Die ophtalmologische Untersuchung ergab einen konvergierenden Strabismus, einen diskreten Nystagmus und eine anomale Pigmentation des Augenhintergrunds. Über der Oberlippe saß ein Pigmentnaevus. Die Plasma-Cortisolwerte und die 17-Hydroxysteroiden waren stark erhöht. Das Kind, das kein einziges Wort sprach, zeigte eine geistige Retardierung mit Neigung zum Autismus und eine körperlich verspätete Entwicklung mit einem radiologisch bestimmten Knochenalter von 6 Monaten.

Der Karyotyp wurde nach der QMS-Methode diagnostiziert und ergab für den Patienten den Genotyp: 45,XY,- C 6 (Monosomie) und 46,XY, r (6). 5 Zellklone wurden mit normalem Karyotyp 45,XY gefunden.

Über Ringchromosom Nr. 6 liegen noch 2 weitere Publikationen vor. 1973 schilderte Moore u.a. (53) einen

derartigen Befund und Fried u.a. (23) lieferten 1975 ebenfalls einen Report über dieses Thema.

Sie berichten von einem Probanden, der als einziges Kind gesunder, unverwandter Eltern geboren wurde. Zum Zeitpunkt der Geburt war die Mutter 24 und der Vater 27 Jahre alt. Die Schwangerschaft verlief normal, eine Exposition gegenüber Röntgenstrahlen oder Medikamenten bestand nicht. Das Kind, ein Junge, wog bei der Geburt 3.380g.

Ab dem 11. Lebensmonat litt es an rezidivierenden Laryngitiden und Bronchitiden. Eine Examination mit 2 1/2 Jahren zeigte ein geistig zurückgebliebenes Kind mit mangelnder Sprachentwicklung. Im Kopfbereich sah man mehrere Fehlbildungen. Der Junge hatte einen bilateralen Epikanthus, eine ungewöhnlich breite Nasenwurzel, niedrig angesetzte, abstehende Ohren und ein zu kurzes Genick. Ferner besaß er eine eigenartige Stimme trotz augenscheinlich normaler anatomischer Gegebenheiten. Anhand der Laborwerte stellte man eine leichte Anämie fest. Die Aufnahme fester Nahrung bereitete ihm große Schwierigkeiten.

Zur Bestimmung des Karyotyps wurde ein Abstrich von der Wangenschleimhaut genommen und eine Chromosomenanalyse nach der G-Banden-Technik durchgeführt. Bei 95% der Zellen fehlte das normale C 6, in 87% der Zellen war das fehlende C 6 durch einen C 6-Ring ersetzt, in 1% durch 2 Ringe und in 4% durch einen dizentrischen Ring.

Die Ringbildung muß während der elterlichen Meiose oder in der sehr frühen Embryogenese durch Chromosomenbrüche des langen und des kurzen Arms, gefolgt von der Vereinigung beider Arme, entstanden sein. Verlust von genetischem Material ist bei dieser Umformung durchaus möglich.

Von einem anders gelagerten Fall berichten Chiyo u.a. (17). Sie entdeckten bei einem 18 Monate alten Mädchen eine 6p Trisomie. Die Probandin wies eine vorspringende Stirn, Blepharoptosis, Epikanthus, Strabismus, niedrig angesetzte Ohren und eine unproportional große Nase auf. Ferner war sie geistig retardiert. Außer ihr waren alle Familienmitglieder phänotypisch normal.

Die Chromosomenanalyse nach der G-Banden-Technik enthielt den Vater als balancierten Träger folgenden Typs: 46,XY, rcp (6,15) (p 21, p 12 oder p 13).

Der Karyotyp der Probandin war :

46,XX t (6,15)(p 21, p 12 oder p 13).

Bei Tochter und Vater wurden Riesensatelliten beobachtet. Das Ds+ Chromosom konnte als der (15) der Translokation rcp (6,15) identifiziert werden.

Die Autoren führen die Mißbildungen des Mädchens auf die 6 p Trisomie zurück. Zur endgültigen Klärung der Zusammenhänge sind aber noch Auswertungen ähnlicher Befunde dringend notwendig.

Lamm u.a. (41) untersuchten eine Familie mit einer perizentrischen Inversion an Chromosom Nr. 6, derselben Chromosomenaberration also, die bei Harald M. diagnostiziert wurde. Die Inversion ließ sich über 3 Generationen hinweg verfolgen und wurde insgesamt 6 Nachkommen vererbt. 5 Inversionsträger wiesen den HLA-A 2, 12 Typ auf, während 2 andere Familienmitglieder mit normalen Chromosomen diesen Haplotyp auffälligerweise nicht vererbten. Alle Betroffenen waren phänotypisch gesund. Ihr Karyotyp war:

45,XX oder XY inv. 6 (p+, q-).

Aus diesen Befunden erfolgte die Kartierung von HLA auf C 6.

Versucht man die dargelegten Befunde hinsichtlich der C 6-Anomalitäten und derer phänotypischen Auswirkungen miteinander in Einklang zu bringen, könnte man die Fehl- und Unterentwicklung der Probanden von v.d. Berghe, Moore und Fried als Folgen von Bruchstückverlusten des Ringchromosoms Nr. 6 interpretieren und für die Lamm'sche Familie ein komplettes und genetisch einwandfrei codierendes C 6 zugrundelegen. Bei dem 6 p Trisomie-Fall von Chiyo könnte man eine Beeinträchtigung der Funktion des genetischen Materials aufgrund der Satellitenanlagerung an C 6 vermuten. Man könnte also die These aufstellen, daß sowohl Material - als auch Funktionsverlust, beispielsweise durch Bruch innerhalb eines Cistrons, für das Auftreten von Mißbildungen verantwortlich sei. Eine eventuelle Ausbalancierung kann aber trotz der eben geforderten genetischen Defekte ein erscheinungsfreies Bild ermöglichen.

Literaturangaben zur Frage der Korrelation zwischen
Klinefelter-Konstellation und Anfallsleiden bzw.
pathologischen EEG-Befunden

Von Hambert und Frey (29) liegt aus dem Jahr 1964 eine umfassende Untersuchung vor. Sie verglichen die EEGs von 45 Personen (Alter 9 - 79 Jahre) mit Klinefelter-Syndrom mit den EEGs einer Kontrollgruppe entsprechenden Alters und gleicher Geschlechtsaufteilung. 33 der Klinefelter-Probanden zeigten anomale Kurvenabläufe, gegenüber 5 Personen der Kontrollgruppe, d.h. in der Klinefelter-Gruppe waren 73% der EEGs pathologisch, in der Kontrollgruppe dagegen nur 11%. Berücksichtigt man außerdem, daß die Klinefelter-Männer eine bereits präselektionierte Gruppe darstellten, da sie zum Teil Patienten in Nerven-Kliniken waren, und eliminiert deswegen 15 Probanden aus der Klinefelter-Gruppe, so bleibt doch die Differenz zur Kontrollgruppe unverändert.

Die pathologischen EEGs wiesen eine deutlich verringerte Frequenz der alpha-Wellen und Einstreuungen von delta-Wellen auf.

Unter den 45 Klinefelter-Probanden fanden sich 4 Epileptiker.

Bei einer Massenuntersuchung von Rekruten entdeckten Hambert und Frey (29) 3 Klinefelter-Männer. Alle zeigten anomale EEGs, bei denen besonders die geringe Frequenz der alpha-Wellen auffiel.

Aufgrund ihrer Ergebnisse halten die Autoren den auffällig reduzierten alpha-Wellen-Rhythmus für ein häufig anzutreffendes Zeichen im klinisch variablen Bild des Klinefelter-Syndroms.

Durch die zusätzliche Testung einer geeigneten Kontrollgruppe und durch die große Anzahl der Probanden gewinnen diese Ergebnisse an Wichtigkeit.

1971 fiel Fenton u.a. (80) das gehäufte Auftreten von EEG-Anomalien bei XXY- und XYY-Genotypen gegenüber der Normalbevölkerung in ihren Analysen auf.

Prochazka und Izakovic (64)publizierten 1974 Untersuchungsergebnisse bezüglich Anfallsleiden von 14 Kline-

felter-Fällen. In 71% fanden sie pathologische EEG-Kurven. Meist zeigten die EEGs generalisierte dysrhythmische Aktivität, mit Einstreuung von theta-Wellen und fokalen steilen Abläufen. In der gesamten Gruppe war der alpha-Wellen-Rhythmus verlangsamt auf 9,3 c pro sec.

3 der Patienten litten an Epilepsie. Verglichen mit der Durchschnittsbevölkerung, bei der der Anteil an Epileptikern bis zu 5% beträgt, war die Krankheitshäufigkeit mit 3 Epileptikern unter 12 Probanden deutlich gesteigert.

Vergleichsweise wurde auch das EEG von 4 Frauen, die den Genotyp XXX aufwiesen, erstellt. 3 der EEGs zeigten ähnliche Abweichungen, eines entsprach der Norm.

Die Verfasser vermuten, daß ein überzähliges X-Chromosom manchmal zerebrale fokale Läsionen bedingt.

Efinski u.a. (21) präsentierten im gleichen Jahr den Fall eines 15-jährigen Jungen. Er hatte den Genotyp 48, XXY, 21+. Es lag also die Kombination eines Klinefelter- und Down-Syndroms vor. Der Patient litt an Epilepsie und das EEG deckte einen Focus mit steilen beta-Abläufen auf. Da Anfallsleiden beim Down-Syndrom ungewöhnlich sind, ist man geneigt, den klinischen Befund mit dem Klinefelter-Typ in Zusammenhang zu bringen.

Einen weiteren Hinweis für die Verknüpfung von Anfallsleiden und Klinefelter-Syndrom bringen die EEG-Untersuchungen von Murken (55). Er fand bei 4 von 6 Klinefelter-Probanden EEG-Veränderungen. Die Kurven waren mäßig pathologisch und wiesen meist eine verminderte Grundaktivität der alpha-Wellen auf; gelegentlich zeigten sich Einstreuungen von theta-Wellen.

Auch Nielsen und Tsuboi (58) erhärteten mit ihrer Untersuchung, die sie 1974 durchführten, die in den obigen Abschnitten dargelegte Hypothese. Sie prüften die EEGs von 59 Klinefelter-Probanden. 11 der Patienten zeigten ein pathologisches EEG mit Einstreuungen von theta-Wellen in den verlangsamen Grundrhythmus. Von diesen 11 Personen wurde ein Luftencephalogramm und ein Ventrikulogramm erstellt, das bei 4 von ihnen eine Dilatation des Ventrikelsystems aufdeckte.

3 der 59 Klinefelter-Probanden (5%) hatten epileptische Anfälle und 6 (10%) litten an hysterischen Konver-

sionsanfällen.

Vergleichende EEG-Studien bei 25 XXY-Typen ergaben ebenfalls gehäuft pathologische Kurvenverläufe, ähnlich denen der Klinefelter-Männer. In einer Tabelle legen die Autoren ihre Ergebnisse, wie folgt, dar:

Anomale EEG-Befunde:

- XXY-Syndrom, in Heimen lebend:	9 Personen
- XXY-Syndrom, zu Hause lebend :	2 Personen
- XYY-Syndrom, in Heimen lebend:	4 Personen
- XYY-Syndrom, zu Hause lebend :	4 Personen

EEG-Befunde im Grenzbereich der Norm

- XXY-Syndrom, in Heimen lebend:	8 Personen
- XXY-Syndrom, zu Hause lebend :	3 Personen
- XYY-Syndrom, in Heimen lebend :	3 Personen
- XYY-Syndrom, zu Hause lebend :	-

Normale EEG-Befunde

- XXY-Syndrom, in Heimen lebend:	31 Personen
- XXY-Syndrom, zu Hause lebend :	6 Personen
- XYY-Syndrom, in Heimen lebend:	9 Personen
- XYY-Syndrom, zu Hause lebend :	5 Personen

Die Gesamtanzahl der explorierten Probanden betrug
für das XXY-Syndrom: 59 Personen
für das XYY-Syndrom: 25 Personen.

Der EEG-Befund entspricht beim Klinefelter-Syndrom in 37% der Fälle nicht der Norm, beim XYY-Syndrom in 44% der Fälle. In der Durchschnittsbevölkerung liegt der erwartete Wert für die Häufigkeit von pathologischen EEGs etwa bei 12 - 15%. Es besteht also ein signifikanter Unterschied.

Die Studien von Barker und Black (7) über 9 Klinefelter-Patienten im Jahre 1976 ergaben normale EEG-Kurven und normale Schilddrüsenfunktion. Diese Publikation verdeutlicht, daß ein Klinefelter-Syndrom nicht unbedingt mit EEG-Veränderungen einhergehen muß.

Die vorliegenden Resultate beinhalten übereinstimmend die Aussage, daß bei Personen mit Klinefelter-Syndrom die Häufigkeit von anomalen EEG-Befunden gegenüber dem Vorkommen in der Durchschnittsbevölkerung deutlich erhöht ist.

Die pathologischen EEG-Kurven sind durch anfallsverdächtige Abläufe gekennzeichnet. Meist ist der alpha-Wellen-Grundrhythmus auffallend reduziert und häufig beobachtet man das paroxysmale Auftreten von teta- oder auch delta-Wellen. Derartige EEG-Veränderungen kann man als fakultatives klinisches Symptom des Klinefelter-Syndroms bewerten.

Ob ein Klinefelter-Syndrom auch gehäuft mit einer Epilepsie vergesellschaftet ist, kann man anhand der vorhandenen Daten nicht beurteilen. Man erhält für diese These einen gewissen Hinweis, muß aber zur Klärung des Problems weitere ausgedehnte Analysen abwarten.

Beziehung zwischen den klinischen Erscheinungen und dem zytogenetischen Befund des Harald M.

Ein Großteil der Beschwerden von Harald M. beruht auf der numerischen Gonosomenaberration. Im postpubertären Alter produzieren die Leydig'schen Zwischenzellen zuwenig Androgen. Ungefähr ab dem 35. Lebensjahr stellen sich aufgrund des gestörten Stoffwechselgleichgewichts manifeste Schäden ein. Das Wegfallen der anabolen Komponente des männlichen Sexualhormons führt zur Schädigung der Stützsubstanzen. Besonders schwerwiegend sind die Folgen für das Knochensystem, das eine schwere Osteoporose, zunächst der Wirbelkörper, entwickelt. Außerdem entsteht durch das Überwiegen der katabolen Steuerungsmechanismen eine Muskelatrophie und eine vermehrte Stammfettsucht.

Nach diesen Überlegungen lassen sich sowohl die Befunde von Lunge und Thorax als auch die Deformierungen an der Wirbelsäule dem Klinefelter-Syndrom zuordnen. Die hypotone Kreislaufstabilität dürfte ebenfalls durch hormonelle Fehlsteuerung, am ehesten infolge einer Gleichgewichtsstörung des Rückkopplungskreises zwischen Hypophyse und Nebenniere, induziert sein.

Bezüglich des Anfallsleidens gibt es vage Hinweise aus der Literatur, daß beim Klinefelter-Syndrom, verglichen mit der Gesamtbevölkerung, häufiger epilepsieartige Erkrankungen auftreten. Ziemlich sicher jedoch kann man das EEG des Harald M., aufgrund diverser Fallbeschreibungen, als Klinefelter spezifisches Symptom betrachten.

Auch eine Verbindung zwischen den Anfällen und der autosomalen Inversion ist nicht auszuschließen. Relativ häufig (allerdings ist die tatsächliche Häufigkeit, im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung, durch den Auswahlfaktor nicht sicher zu beurteilen) werden in der Literatur Personen mit autosomalen Inversionen geschildert, bei denen geistige Retardierung und neurologische Defekte beobachtet wurden. (Z.B.: Soudek C 3; Boue C 3; Soukup C 4; van den Berghe C 6; Fried C 6)

Bezüglich der Herzrhythmusstörungen und der Magen-ulcera ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine zytogenetische Komponente der Ätiologie.

Da bei Harald M. offensichtlich nur ein Chromosom Nr. 6 invertiert ist und durch die empfindliche G-Banden-Technik kein Bruchstückverlust nachgewiesen werden konnte, ist man geneigt, seine phänotypischen Anomalien ausnahmslos auf die Chromosomenaberration XXY zurückzuführen. Letztlich bleiben aber alle diese Überlegungen noch Mutmaßungen und bedürfen der Fundierung durch zukünftige Untersuchungsergebnisse.

1. Zusammenfassung

Führt man sich rückblickend noch einmal die über Harald M. und seine Angehörigen gewonnenen Daten vor Augen, die für Harald M. überwiegend einen Klinefelter-Phänotyp mit einigen weiteren ätiologisch unklaren Anomalien (Akromegalie der Gesichtszüge, Herzrhythmusstörungen, Magenulcera) und Karyotyp 47,XXY, inv.6 (q3, p2) und für alle untersuchten Familienmitglieder normale Befunde ergaben, muß man feststellen, daß vonseiten der C 6 - Inversion des Probanden leider keine Rückschlüsse auf Lokalisationen von Markern auf C 6 möglich waren. Auch die ausgerechneten Rekombinationen (2 Rekombinationen bei 7 meiotischen Teilungen) bezüglich der MN-Blutgruppe liefern keinen Hinweis, um das Resultat von Bissbort u.a. (11), die Lokalisation der MNS_S-Gene auf Chromosom Nr. 6 betreffend, zu bekräftigen.

Hinsichtlich der Perspektive der genetischen Kombination XXY mit inv.6 (q3, p2) ist man nach den aufgeführten vergleichenden Studien der Ansicht, daß die klinischen Erscheinungen von Harald M., ausgenommen der Herzrhythmusstörungen und der Magenulcera, als Auswirkungen des überzähligen X-Chromosoms zu betrachten sind, zumal die C 6 - Inversion des Probanden augenscheinlich balanciert ist.

2. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Do. Dr.Albert für die Vergabe der Doktorarbeit, die geistigen Anregungen und das stets freundliche Entgegenkommen. Meinen Dank möchte ich auch Herrn Prof.Dr.Murken, Frau Dr. Stengel - Rutkowski und Frau Dr. Albert von der Kinderpoliklinik der Universität München für ihr entgegengebrachtes Interesse und ihre wertvollen Ratschläge aussprechen. Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Tissue-Typing Labors Dr. Albert und des Zytogenetischen Labors der Kinderpoliklinik der Universität München für ihre freundliche Unterstützung.

Auch Herrn Dr. Nauhauser, dem Hausarzt der Familie M. und Herrn Dr. Bechthold der Knappschaftsklinik Sulzbach bin ich für ihr kooperatives Verhalten dankbar.

Den Probanden, die sich bereitwillig zur Verfügung stellten, möchte ich abschließend danken.

3. Literaturverzeichnis

1. Albert E.D., Rittner C., Grosse-Wilde H., Netzel B., Scholz S.
Recombination Frequency and Linkage Disequilibrium between HL-A and Bf.
Histocompatibility Testing 1975, 941-944
2. Albert E.D., Götze D.
The major histocompatibility complex in man.
In: Klein J. und Götze D. eds.
"The organisation of mammalian histocompatibility complexes".
Springer Verlag Heidelberg in Druck (1977), 7-77
3. Allen F.H.Jr.
Linkage of HL-A and GBG
Vox Sang. 27, 382-384 1974
4. Allerdice P.W.
Identification of the location of a crossover in a pericentric inversion heterozygote which resulted in a duplication deficient chromosome.
Amer.J.Hum.Genet. 25, 11a 1973
5. Alper C.A., Boenisch T., Watson L.
Genetic polymorphism in human glycine-rich beta glycoprotein.
J.exp.Med. 135, 68-80 1972
6. Alper C.A.
Inherited structural polymorphism in human C 2: Evidence for genetic linkage between C 2 and Bf.
J.exp.Med. 144, 1.111-1.115 1976
7. Barker T.E., Black F.W.
Klinefelter syndrome in a military population. Electroencephalographic, endocrine, and psychiatric status.
Arch.gen.Psychiat. 33, 607-610 1976
8. Bender K. und Grzeschik K.H.
Possible Assignment of the Glyoxalase I (GLO) Gene to Chromosome 6 Using Man-Mouse Somatic Cell Hybrids.
Hum.Genet. 31, 341-345 1976

9. Berghe van den H., Fryns J.P., Cassiman J.J., David G.
Chromosome 6 en anneau Caryotype 46,XX,r (6)/45,
XY,-6
Ann.Génét. 17, Nr. 1,29-35 1974
10. Bergsma D.
Genetic map of the autosomes.Baltimore Conference 1975
The Human Gene Map, Orig.Art.Ser., Nat.Foundation-
11. Bissbort S., Kömpf J., Ritter H. March of Dimes 1976
Evidence for linkage between the loci of PGM₃
and MNS_S.
Hum.Genet. 28, 245-247 1975
12. Boue J., Hirschhorn K., Lucas M., Gautier M., Moszer M.,
Bach Ch.
Aneusomies de recombinaison.Conséquences d'une
inversion péracentrique d'un chromosome 3 paternel.
Ann.Pédiat. 21, Nr. 8-9, 567-573 1974
13. Boue J., Taillemite J.L., Hazael-Massieux P., Léonard C.,
Boue A.
Association of Pericentric Inversion of Chromo-
some 9 and Reproductive Failure in Ten Unrelated
Families.
Hum.Genet. 30, 217-224 1975
14. Boyum A.
Separation of leukocytes from blood and bone
marrow.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 97, 21 1968
15. Chapelle de la A., Schröder J., Stenstraud K., Fellmann J.,
Harva R., Saarmi M., Antolainen I., Tallila I.,
Tervilä L., Husa L., Tallqvist G., Robson E.B.,
Cook P.J.L., Sanger R.
Pericentric inversions of human chromosomes 9
and 10
Amer.J.Hum.Genet. 26, 746-766 1974

16. Chen I.R., Mc Morris F.A., Creagan R., Ricciuti F.,
Tischfield J., Ruddle F.H.
Assignment of the genes for malate oxidoreduc-
tase decarboxylating to chromosome 6 and pepti-
dase B and lactate dehydrogenase B to chromosome 12
in man.
Am.J.Hum.Genet. 25, 200 1973
17. Chiyo H., Kuriki Y., Matsui I., Yanagida K., Nakagome Y.
A 6p Trisomy Detected in a Family with a
"Giant Satellite".
Hum.Genet. 30, 63-67 1975
18. Cohen M.M., Rosenmann A., Hacham-Zadeh S., Dahan S.
Dicentric-X-isochromosome (Xqi dic) and pericen-
tric inversion of Nr. 2 (inv. (2) (p15 q21)) in
a patient with gonadal dysgenesis.
Clin.Genet. 8, 11-17 1975
19. Cohen P.T.W. and Omenn G.S.
Human malic enzyme: high frequency polymorphism
of the mitochondrial form.
Biochem.Genet. 7, 302 1972
20. Creagan R., Tischfield J., Ricciuti F., Ruddle F.H.
Chromosome Assignments of Genes in Man Using
Mouse-Human Somatic Cell Hybrids: Mitochondrial
Superoxide Dismutase (Indophenol Oxidase-B,
Tetrameric) to Chromosome 6.
Hum.Genet. 20, 203-209 1973
21. Efinski D., Duma H., Apostolovski B.
Klinefelter's and Down's syndrome in an
adolescent with abnormal EEG.
Clin.Genet. 5, 81-85 1974
22. Ford E.H.R.
Human Chromosomes.
Verlag: Academic Press London, New York 1973
23. Fried K., Rosenblatt M., Mundel G., Krikler R.
Mental retardation and congenital malformations
associated with a ring chromosome 6.
Clin.Genet. 7, 192-196 1975

24. Friend P.S., Handwerker B.S., Kim Y., Michael A.F.,
Yunis E.J.
C 2 deficiency in man. Genetic relationship to
a mixed lymphocyte reaction stimulator (S or LD)
determinant short 7a.
Histocompatibility Testing 1975, 928-932
25. Fu S.M., Stern R., Kunkel H.G., Dupont B., Hansen J.A.,
Day N.K., Good R.A., Jersild C., Fotino M.
LD-7a Association with C 2 Deficiency in Five
of Six Families.
Histocompatibility Testing 1975, 933-936
26. Giles C.M., Gedde-Dahl T.Jr., Robson E.B. Thorsby E.,
Olaisen B., Amason A., Kissmeyer-Nielsen F.,
Schreuder I.
Rg^a (Rodgers) and the HLA Region: Linkage and
Associations.
Tissue Antigens 8, 143-149 1976
27. Glass D., Raum D., Gibson D., Stillman J.S., Schur P.H.
Inherited Deficiency of the Second Component of
Complement "Rheumatic Disease Association".
J.of Clin.Invest. 58, 853-861 1976
28. Gross R., Schölmerich P.
Lehrbuch der Inneren Medizin.
F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York
29. Lambert G. und Frey T.S.
The electroencephalogram in the Klinefelter
syndrome.
Acta psychiat.scand. 40, 28-36 1964
30. Harris H.
The principles of human biochemical genetics.
North-Holland Publishing Company 1975
31. Harris J.P., Tegoli J., Swanson J., Fisher N., Javin J.,
Noades J.
A nebulous antibody responsible for crossmatching
difficulties (Chido).
Vox Sang. (Basel) 12, 140-142 1967

32. Hoofst C., Coetsier H., Okye E.
 Syndrome de Turner et inversion probable du
 chromosome No. 2 (45,X 2(p+ q-)).
 Ann.Génét. 11. 181-183 1968
33. Jacobs P.A., Buckton K.E., Gunningham D., Newton M.
 An analysis of the break points of structural
 rearrangements in man.
 J.med.Genet. 11, 50-64 1974
34. James J., Stiles P. Boyce F., Wright J.
 The HL-A type of Rg (a-) individuals.
 Vox Sang.(Basel) 30, 214-216 1976
35. Jongsma A., van Someren H., Westerveld A., Hagemeijer A.,
 Pearson P.
 Localization of genes on human chromosomes using
 human-Chinese hamster somatic cell hybrids.
 Assignment of PGM₃ to Chromosome C 6 und regional
 mapping of the PGD, PGM₁ and Pep-C genes on chro-
 mosome A 1.
 Hum.Genet. 20, 195-202 1973
36. Khan P.M., Doppert B.A.
 Rapid Detection of Glyoxalase I (GLO) on Cellulose
 Acetate Gel and the Distribution of GLO Variants
 in a Dutch Population.
 Hum.Genet. 34, 53-56 1976
37. Kömpf J., Bissbort S., Gussmann S., Ritter H.
 Polymorphism of red cell glyoxalase I (E.C.:4.4.1.5).
 A new genetic marker in man.
 Hum.Genet. 27, 141-143 1975
38. Kömpf J., Bissbort S., Schunter F.
 Confirmation of Linkage between the Loci for HL-A
 and Glyoxalase I.
 Hum.Genet. 32, 197-198 1976
39. Lamm L.U., Kissmeyer-Nielsen F., Henningsen K.
 Linkage and association studies of two phospho-
 glucomutase loci (PGM₁ and PGM₃) to eighteen other
 markers. Analyses of the segregation at the marker
 loci.
 Hum.Hered. 20, 305 1970

40. Lamm L.U., Kissmeyer-Nielsen F., Svejgaard A., Petersen G.B., Thorsby E., Mayr W., Högman C.
On the orientation of the HL-A region and the PGM 3 locus in the chromosome.
Tissue Antigens 2, 205-214 1972
41. Lamm L.U., Friedrich U., Petersen G.B., Jörgensen J., Nielsen J., Therkelsen A.J., Kissmeyer-Nielsen F.
Assignment of the Major Histocompatibility Complex to Chromosome No. 6 in a Family with a Pericentric Inversion.
Hum.Hered. 24, 273-284 1974
42. Landsteiner K., Levine P.
Further observations on individual differences of human blood.
Proc.soc.exp.Biol. N.Y. 24, 941-942 1927
43. Landsteiner K., Levine P.
On the inheritance of agglutinogens of human blood demonstrable by immune agglutinins.
J.exp.Med. 48, 731-749 1928
44. Lenz W.
Medizinische Genetik.
Thieme Verlag Stuttgart 1976
45. Leonard C., Hazael-Massieux P., Bocquet L., Larget-Piet C., Boue J.
Inversion pericentrique Inv. (2) (p11 q13) dans des familles non apparentées.
Hum.Genet. 28, 121-128 1975
46. Lin
Persönliche Kommunikation mit Soudek D. (siehe Nr.72)
47. Longster G., Giles C.M.
A new antibody specificity, anti-Rg^a, reacting with a red cell and serum antigen.
Vox Sang. (Basel) 30, 175-180 1976
48. Mayer M.M., Kabat E.A.
Experimental Immunochemistry.
Springfield Thomas III, 745 1961

49. Mayr W.R.
Confirmation of the Linkage HL-A/PGM₃.
Hum.Genet. 28, 173-174 1975
50. Meo T., Atkinson J., Bernoco M., Bernoco D., Ceppellini R.
Mapping of the HLA locus controlling C 2 structural variants and linkage disequilibrium between alleles C² and Bw 15.
Europ.J.of Immun. 6, 916-919 1976
51. Middleton J., Crookston M.C.
Chido-substance in plasma.
Vox Sang. (Basel) 23, 256-261 1972
52. Middleton J., Crookston M.C., Falk J.A., Robson E.B.
Cook P.J.L., Batchelor J.R., Bodmer J., Ferrara G.B., Festenstein H., Harris R., Kissmeyer-Nielsen F., Lowler S.D., Sachs J.A., Wolf E.
Linkage of Chido and HL-A.
Tissue Antigens 4, 366-373 1974
53. Moore C.M., Heller R.H., Thomas G.H.
Developmental abnormalities associated with a ring chromosome 6.
J.med.Genet. 10, 299-303 1973
54. Morishima A., Liu N., Grumbach M.
Multiple congenital anomalies associated with possible pericentric inversion of chromosome No.4 and mosaicism in an asymptomatic mother.
J. Pédiat. 65, 1096-1097 1964
55. Murken J.D.
The XXY-Syndrome and Klinefelter's Syndrome.
Investigations into Epidemiology, Clinical Picture, Psychology, Behavior and Genetics.
Thieme Verlag Stuttgart 1973.
56. Murken J.D., Cleve H., Albert E.D., Bauchinger M., Endres M., Knorr D., Kunze D., Stengel-Rutkowski S., Zerbin-Rüdin E.
Gegenstand: Humangenetik.
Enke Verlag Stuttgart 1975

57. Nielsen
Persönliche Kommunikation mit Soudek D. (siehe Nr. 72)
58. Nielsen J., Tsuboi T.
Electroencephalographic Examination in the
XXY Syndrome and in Klinefelter's Syndrome.
Brit. J. Psychiat. 125, 236-237 1974
59. Olaisen B., Teisberg P., Gedde-Dahl T. Jr., Thorsby E.
The Bf Locus in the HLA Region of Chromosome 6:
Linkage and Association Studies.
Hum. Genet. 30, 291-296 1975
60. Osterland D.K., Espinza L., Parker L.P.
Inherited C 2 deficiency and systemic lupus
erythematosus: studies on a family.
Ann. Int. Med. 82, 323 1975
61. Ott J., Hecht F., Linder D., Lovrien E.W., Kaiser-
Mc Caw B. Baltimore Conference 1975
Human centromere mapping using teratoma data
The Human Gene Map, Orig. Art. Ser., Nat. Foundation-
March of Dimes 1976
62. Povey S., Wilson D.E. Jr., Harris H.
Sub-unit structure of soluble and mitochon-
drial malic enzyme: demonstration of human
mitochondrial enzyme in human-mouse hybrids.
Ann. Hum. Genet. 39, 203 1975
63. Pretorius A.M.G., Scholz S., Kuntz B., Albert E.D.
Investigations of red cell glyoxalase in
recombinant families.
Eur. J. Immunol. 6, 759-761 1976
64. Prochazka M., Izakovic V.
Electroencephalographic and neurologic picture
of XXY and XXX gonosomal trisomy.
Cas. Lek. ces. 113, 431-433 1974
65. Race R.R., Sanger R.
Blood Groups in Man.
Blackwell Scientific Publications Oxford and
Edinburgh 1970

66. Raum D., Glass D., Carpenter C.D., Alper C.A., Schur P.H.
The Chromosomal Order of Genes Controlling the
Major Histocompatibility Complex, Properidin
Factor B and Deficiency of the Second Component
of Complement.
J. of Clin. Invest. 58, 1240-1248 1976
67. Rieger R., Michaelis A., Green M.M.
A Glossary of Genetics and Cytogenetics.
Springer Verlag 1968
68. Rittner C., Hauptmann G., Grosse-Wilde H., Grosshans E.,
Tongio M.M., Mayer S.
Linkage between HL-A (Major Histocompatibility
Complex) and Genes Controlling the Synthesis of
the Fourth Component of Complement.
Histocompatibility Testing 1975, 945-954
69. Sanger R., Race R.R.
Subdivisions of the MN blood groups in man.
Nature, London, 160, 505 1947
70. Schwarzacher H.G., Wolf U.
Methoden in der medizinischen Cytogenetik.
Springer Verlag 1970
71. Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag Stuttgart 1973
72. Soudek D., O'Shaughnessy S., Laraya P., Mc Creary B.D.
Pericentric Inversion of "Fluorescent" Segment
in Chromosome No.3.
Hum.Genet. 22, 343-346 1974
73. Soukup S.W., Yarema W., Robinow M.
A Pericentric Inversion of a Chromosome 4
with a t(4a+ 10p-) and a Familal t(Dq Dq) in a
Mentally Retarded Girl.
Hum.Genet. 25, 69-78 1974
74. Stern C.
Principles of Human Genetics.
Freeman W.H. and Company San Francisco 1973

75. Strickberger M.W.
Genetics
Macmillan Publishing Co. Inc. New York 1976
76. Svejgaard A., Hauge M., Jersild C., Platz P., Ryder L.P.,
Staub-Nielsen L., Thomsen M.
The HLA System: "An Introductory Survey".
S.Karger Verlag 1975
77. Weitkamp L.R.
Linkage of GLO with HLA and Bf. Effect of
Population and Sex on Recombination Frequency.
Tissue Antigens 7, 273-279 1976
78. Wilson M., Towner J., Coffin G., Forsmann I.
Inherited pericentric inversion of chromosome 4.
Amer.J.hum.Genet. 22, 679-689 1970
79. Samloff I.M., Townes P.L.
Pepsinogens Genetic Polymorphism in Man.
Science, 168, 144-145 1970
80. Fenton G.W., Tennent T.G., Comish K.A., Rattray N.
The EEG and sex chromosome abnormalities.
Brit.J.Psychiat. 119, 185-190 1971

LEBENS LAUF

Mein Name ist H e r t a Sofie Dehnert. Am 2.1.1953 wurde ich als einziges Kind des Zahntechnikermeisters Josef Dehnert und seiner Ehefrau Barbara in Hof/Saale geboren. Im Herbst 1959 trat ich in die Volksschule (Neustädter Schule, Hof) ein und seit dem Schuljahr 1963/64 besuchte ich das Jean-Paul-Gymnasium in Hof, in dem ich im Mai/Juni 1972 mein Abitur ablegte.

Anschließend studierte ich im Wintersemester 1972/73 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München Meteorologie. An der gleichen Universität begann ich im Sommersemester 1973 mit dem Studium der Humanmedizin, das ich voraussichtlich im Wintersemester 1978/79 abschließe.

Im Laufe meines Studiums legte ich folgende Prüfungen ab:

März 1975	Ärztliche Vorprüfung
März 1976	I.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
März 1978	II.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Apr. 1979	III.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Mai 1979	

Herta Dehnert

